



ISSN 1516-8484

REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

BRAZILIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND HEMOTHERAPY

VOLUME 37, NOVEMBER 2015, SUPPLEMENT 1

CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA
E TERAPIA CELULAR – HEMO 2015

19-22 November 2015
São Paulo, SP, Brazil

Official organ of Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO), Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia (AIBE), and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE)

ABHH[®]
Associação Brasileira
de Hematologia, Hemoterapia
e Terapia Celular

sangue periférico. A SMD ocorre com maior frequência em indivíduos com idade acima de 70 anos. Análise molecular utilizando células mononucleares de aspirado de medula e de raspado de mucosa oral em pacientes adultos com SMD identificou mutações em diferentes genes; anormalidades no gene ETV6 (ETS variant 6) foram frequentes. O ETV6 é um fator de regulação hematopoética muito importante, localizado em 12p13, que abrange uma região de 240 kb e possui 8 éxons. A proteína ETV6 é composta de 452 aminoácidos. O objetivo do presente estudo foi investigar a presença de mutações do gene ETV6 em pacientes com SMD ao diagnóstico e durante a progressão da doença. **Método:** Um total de 29 pacientes com diagnóstico de SMD em seguimento no Ambulatório de Hematologia da UNICAMP foi incluído no estudo. O diagnóstico e classificação da SMD foram realizados de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde de 2008, sendo CRDU = 1, CRDM = 13, ARSA = 5, AREB-1 = 2, AREB-2 = 8. Um paciente foi também avaliado após a progressão da doença. Um total de 30 amostras de sangue periférico foram submetidas à extração de DNA genômico através da técnica de fenol-clorofórmio. Após definição dos iniciadores e padronização das reações em cadeia da polimerase (PCR), as amostras foram submetidas a PCR para amplificação dos fragmentos de DNA contendo os 8 éxons do gene ETV6. Posteriormente, essas amostras foram sequenciadas pelo método de Sanger, em que se utiliza a estratégia de marcação fluorescente dos di-deoxinucleotídeos. Os cromatogramas foram analisados pelo software FinchTV à procura de alterações. As sequências de DNA obtidas foram comparadas com sequências de bancos de dados internacionais. **Resultados:** Na avaliação dos sequenciamentos foi encontrada uma alteração no éxon 3 em 6 (21%) pacientes. Essa alteração representa uma troca de base localizada no éxon 3, na base de número 258 da sequência, em que ocorre uma adenosina no lugar de guanina. Essa alteração já estava catalogada no banco de dados e caracteriza-se como polimorfismo. A alteração foi encontrada em 1 paciente com ARSA, 2 pacientes com CRDM, 1 paciente com AREB-1, e 2 pacientes com diagnóstico de AREB-2. Nenhuma outra alteração foi encontrada. Avaliamos a presença de mutações em amostras de um paciente ao diagnóstico de AREB-1 e no momento da progressão para AREB-2, e não encontramos alterações ou diferenças no sequenciamento do gene ETV6. **Conclusão:** No estudo, não encontramos nenhuma mutação relacionada ao gene ETV6. Isto poderia ser explicado pelo número pequeno de amostras analisadas. Atualmente, muitos estudos demonstram a ocorrência de mutações somáticas em diversos genes relacionados com a regulação hematopoética, incluindo o gene ETV6. Entretanto, esses estudos demonstram que a incidência das mutações no gene ETV6 é baixa. Para esse tipo de estudo, portanto, faz-se necessário a ampliação da amostragem devido à baixa ocorrência de mutações no gene ETV6. Além disso, seria interessante o uso de metodologias mais sensíveis, como o sequenciamento de segunda geração, que permitiria reduzir os custos e acelerar a obtenção de resultados. Não há relatos na literatura que relacionem polimorfismos no gene ETV6 com pior evolução da SMD. Apoio FAPESP e CNPq.

489. INTERFERON REGULATORY FACTORS FAMILY IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Sousa JC^a, Costa MB^a, Silva LHG^b, Martinelli CMS^c, Magalhães SMM^a, Onofre DV^c, Figueiredo LL^d, Pinheiro RF^a

^a Cytogenomic Laboratory, Postgraduate Medical Science, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil

^b Cytogenomic Laboratory, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil

^c Fundação Pio XII, Hospital do Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brazil

^d Hematology Division, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of hematopoietic malignancies characterized by methylation of DNA, abnormalities of transcription factors, and apoptosis of hematopoietic progenitor cells. The pathogenesis of MDS is mediated by abnormal signaling of the innate immune system. The aim of this study was to evaluate the profile of methylation and expression of the IRFs gene in MDS. The mRNA expression levels of nine members of the IRFs family (IRF1-9) were evaluated by quantitative PCR (qPCR) and methylation by quantitative methylation-specific PCR (QMSP) in bone marrow (BM) cells from 119 MDS patients. Quantitative PCR was performed using TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and a 7300 Real-Time PCR System (Applied Biosystems) according to the

manufacturer instructions. The 7300 System software (Applied Biosystems) was used for comparative Ct analysis, and β -2-microglobulin (B2M) and ubiquitin (UBC) media served as endogenous controls. QMSP was performed using primers described by Yamashita et al., and reaction was realized in a ViiA™7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA). Statistical analyses were carried out using SPSS. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to evaluate the association between IRFs expression and clinic pathological features. Fisher's test was used for evaluation of methylation in MDS patients. Overall survival and risk of progression to AML analysis were performed by multivariate analysis (Cox regression and logistic regression, respectively). The increased expression of the genes IRF2, IRF3, IRF7, and IRF8 was associated with low risk MDS ($p = 0.002, 0.002, 0.028, \text{ and } 0.016$, respectively). The high level of expression of IRF1 was associated with hypocellular bone marrow ($p = 0.018$). The expression of IRF2 gene was strongly associated with RA subtype ($p = 0.002$). The IRF3, IRF7, and IRF8 genes were associated with patients with peripheral cytopenia ($p = 0.028; 0.001; 0.008$, respectively). Furthermore, methylation of IRF1, IRF2, IRF3, IRF5, IRF6, and IRF8 was associated with high-risk characteristics in MDS, such as advanced forms, unfavorable karyotype, cytopenias, blasts above 5%, and high-risk categories established by the IPSS, IPSS-R, and WPSS. Multivariate analysis revealed that patients with high expression of IRF3 had high overall survival ($p = 0.001$), whereas patients with a great expression of IRF5 were 5.4-fold more likely to progress to AML ($p < 0.001$, 95% CI: 1.098 to 26.829) and nine-fold more likely to evolve to death ($p = 0.001$, 95% CI: 2.39 to 32.69). Patients with methylated IRF5 had a four-fold higher chance than the patient's to evolve to death ($p = 0.041$, 95% CI: 1.066 to 20.192). The results suggest that, in this population, increased expression of IRF s could be associated with low risk MDS patients, and that increased IRFs methylation is associated with high-risk MDS patients. The expression and methylation of IRFs are related to the pathogenesis, and have great impact upon the prognosis of MDS.

490. O USO DE AGENTES HIPOMETILANTES NO TRATAMENTO DA SINDROME MIELODISPLÁSICA EM ADULTOS: EXPERIÊNCIA PRELIMINAR DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DO ABC – SÃO PAULO

Pallotta R, Borducchi DMM, Giglio AD, Barbosa AA

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de doenças clonais do sistema hematopoético caracterizadas pela produção ineficaz das diferentes linhagens sanguíneas. As principais complicações associadas à doença são: citopenias que obrigam sobrecarga de ferro ao suporte transfusional, episódios infecciosos recorrentes e a potencial evolução para leucemia aguda. Para se tentar racionalizar a abordagem de um grupo tão heterogêneo de pacientes, foi elaborada uma estratificação de risco. Tal estratégia determina um índice prognóstico que se baseia no número de citopenias, na porcentagem de blastos na medula óssea e no cariótipo. Os pacientes com risco intermediário 2 e alto risco podem evoluir para leucemia aguda em menos de 2 anos. Desta forma, uma estratégia mais agressiva de tratamento deve ser traçada. Este estudo de coorte prospectivo descreve os resultados preliminares do uso de hipometilantes no tratamento de pacientes com SMD de alto risco acompanhados no Serviço de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André (SP).

491. SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SECUNDÁRIA A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA CONDICIONADO COM TBI E TOPOSIDE

Deyl AVS, Marques RF, Loss JF, Gatiboni T, Meneses CF, Selistre SGA, Gregianin LJ, Michalowski MB, Borges AS, Silva KAS

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A síndrome mielodisplásica (SMD), neoplasia hematológica comum nos adultos, é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por citopenias clonais periféricas ou em medula óssea. Já a SMD pediátrica está mais associada à medula hipocelular e à monossomia do 7. A incidência é de 1,8 a quatro casos por milhão por ano, e a idade mé-

dia é de 6 anos, sem diferença de sexo. A SMD secundária ocorre após terapia quimioterápica, radioterápica ou ainda associada às síndromes de falência medular. É uma patologia subdiagnosticada e como pouco se sabe sobre a sua história natural em pediatria, o tratamento e a decisão do momento para transplante ainda é conflitante. **Relato de caso:** E.C.S.H., masculino, 12 anos. Diagnóstico de leucemia linfóide aguda pré B, Calla positivo em 26/01/2006, alto risco, sistema nervoso central negativo. Tratou até out/2008, mas recidiou em medula óssea em abril/2009 (precoce), cariótipo masculino normal, imunofenotipagem igual à anterior. Cumpriu protocolo de recidiva e foi submetido à transplante de medula óssea alogênico não aparentado em 17/08/11. Condicionamento com irradiação corporal total e etoposide (60 mg/kg). Nos controles pós-TMO, quimerismo era completo. Entretanto, começou a apresentar quimerismo misto. Em 22/10/14, a quimera era 22%. Apesar de hemograma normal e paciente assintomático, foi realizado mielograma em 14/10/14: remissão morfológica. Cariótipo: alterações descritas em 20/24 metafases: del(20q): 46, XY, del(20) (q11.2)[2] / 46, XY, t(1;2)(p22;p13), t(3;12)(q21;q24.1), del(20)(q11.2)[3] / 46, XY[6]. Em 27/01/2015, novo mielograma e biópsia de medula óssea (BMO): medula discretamente hipocelular, eritropoese hiperplásica, setor granulocítico neutrofilico com parada de maturação, elementos gigantes em ferradura, setor megacariocítico hipobuladado. A imunofenotipagem evidenciou alterações quantitativas na série granulocítica, sugerindo parada de maturação e aumento na série eritroide. A BMO descreveu medula óssea hipocelular com presença de alterações na linhagem granulocítica. Considerando as alterações cariotípicas graves e presença de alterações na morfologia como pontes intercitoplasmáticas, micromegacariócitos e alguns blastos mielóides (eritroblastos) em transformação, caso discutido no grupo brasileiro de SMD em pediatria. A análise demonstrou focos imaturos (ALIPS) na biópsia de medula e no mielograma eritroblastos bizarros em transformação. As alterações somavam 13-15% da celularidade. Foi sugerido 6 ciclos de azacitidina (75 mg/m² por 7 dias, a cada 28 dias) para reverter a quimera e levar o paciente a um segundo TMO. Tentativa de redução do volume da doença pré-transplante, além do efeito imunomodulador da droga. O paciente já cumpriu três ciclos com excelente tolerância. Mielograma e BMO de reavaliação não sofreram modificações. Aguardamos quimerismo e cariótipo, enquanto buscamos doador. **Discussão:** Sobre o caso relatado acima, chama atenção a perda de quimerismo 28 meses após o transplante, bem como a presença de cariótipo complexo com mutações graves em um paciente assintomático. Estabelecer o diagnóstico de SMD é difícil e complexo e a análise detalhada de todos os exames diagnósticos se torna obrigatória. O prognóstico é sombrio, sendo que a evolução para leucemia aguda secundária raramente consegue ser resgatada.

MIELOMA MÚLTIPLO

492. LEUCEMIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: EVOLUÇÃO RARA DE MIELOMA MÚLTIPLO

Alves S^a, Lomonaco LA^b, Pinheiro TCP^c, Scharff IC^a, Lima AM^a

^a Hospital das Clínicas do Acre, Rio Branco, AC, Brasil

^b Hospital do Câncer do Acre, Rio Branco, AC, Brasil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia do Acre (HEMOACRE), Rio Branco, AC, Brasil

Introdução: A leucemia de células plasmáticas (LCP) é uma variante rara do mieloma múltiplo caracterizada pela presença de células plasmáticas monoclonais em sangue periférico acima de 20% de células nucleadas, com um curso clínico agressivo, prognóstico reservado e curta sobrevida. **Objetivo:** Apresentar um caso clínico de mieloma múltiplo com rara evolução para leucemia de células plasmáticas. **Relato de caso:** D. B., feminino, 42 anos, divorciada, branca, do lar, católica, natural do Paraná, procedente de Rio Branco. Teve mieloma múltiplo tipo cadeias leves, estágio Durie-Salmon IIIB diagnosticado há três anos e estudo de cariótipo medular sem alterações. Realizou primeiro esquema com dexametasona e talidomida com resposta parcial, sendo modificado protocolo para bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida (CyBorD), apresentando resposta completa e realizado transplante au-

tólogo. Após 5 meses, paciente evoluiu com recaída da doença, reiniciando esquema de quimioterapia anterior, com remissão após oito meses de tratamento, sendo programado desta vez o transplante alogênico. Após 2 meses iniciou quadro de pancitopenia. Foi realizado aspirado de medula óssea, evidenciando infiltração plasmoblástica de 80% da medula óssea. Imunofenotipagem de medula óssea 74% de plasmócitos anômalos (positivos: CD 38, CD 56, CD 117, CD 138). Avaliação do sangue periférico com 40% de plasmócitos, alguns binucleados de morfologia blástica. Fechando diagnóstico de leucemia de células plasmáticas. Iniciado protocolo quimioterápico com ifosfamida, etoposídeo e dexametasona. Paciente não apresentou resposta favorável, evoluindo a óbito após três meses. **Discussão:** A LCP é uma desordem linfoproliferativa rara, agressiva, caracterizada pela proliferação maligna de células plasmáticas na medula óssea e concomitante envolvimento no sangue periférico. Ela ocorre como progressão em 1-4% dos pacientes com mieloma múltiplo. A apresentação clínica é inespecífica e laboratorialmente se apresenta com pancitopenia. O diagnóstico é confirmado pela presença de células plasmáticas em mais de 20% da totalidade dos leucócitos no sangue periférico. É de fundamental importância o conhecimento desta rara evolução do mieloma múltiplo, tendo em vista seu mau prognóstico, afim de diagnóstico precoce para instituir terapêutica adequada com melhor evolução para esses pacientes.

493. EFFECT OF CARFILZOMIB, LENALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE VS. LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED MULTIPLE MYELOMA BY LINE OF THERAPY: SECONDARY ANALYSIS FROM AN INTERIM ANALYSIS OF PHASE 3 OF THE ASPIRE STUDY (NCT01080391)

Dimopoulos MA^a, Stewart AK^b, Rajkumar SV^c, Masszi T^d, Oriol A^e, Hájek R^f, Rosinol L^g, Siegel D^h, Zojwalla Nⁱ, Palumbo A^j

^a National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

^b Mayo Clinic, Scottsdale, United States

^c Mayo Clinic, Rochester, United States

^d St István and St Laszlo Hospital, Budapest, Hungary

^e Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

^f University Hospital Brno and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

^g Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

^h John Theurer Cancer Center, Hackensack University, Hackensack, United States

ⁱ Onyx Pharmaceuticals, Inc., an Amgen subsidiary, South San Francisco, United States

^j University of Turin, Turin, Italy

Background: The interim analysis of the ASPIRE study (n = 792) showed that carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) significantly improved progression-free survival (PFS) vs. lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with relapsed multiple myeloma (RMM; Stewart et al., N Engl J Med 2015;372:142-52). A secondary analysis of treatment with KRd or Rd after first relapse (one prior line of therapy) vs. two or more prior lines of therapy is presented. **Methods:** Adults with RMM (one to three prior lines of therapy; n = 792) were randomized (1:1) to KRd or Rd. All patients received lenalidomide (25 mg) on days one through 21 and dexamethasone (40 mg) on days one, eight, 15, and 22 (28-day cycle). KRd patients also received carfilzomib on days one, two, eight, nine, 15, and 16 during cycles one through 12 (20 mg/m² [days one and two of cycle one]; 27 mg/m² thereafter); carfilzomib was omitted on days eight and nine during cycles 13-18, and was not administered beyond cycle 18. The primary endpoint was PFS. Secondary endpoints included overall survival, overall response rate (≥ partial response), duration of response, health-related quality of life, and safety. **Results:** Median PFS for patients with one prior line (n = 341) was 29.6 months (95% CI: 23.2-33.5) for KRd vs. 17.6 months (95% CI: 15.0-22.2) for Rd (hazard ratio [HR]: 0.694; p = 0.0083). Median PFS for patients with ≥ 2 prior lines (n = 451) was 25.8 months (95% CI: 22.2-31.0) for KRd vs. 16.7 months (95% CI: 13.9-22.0) for Rd (HR: 0.688; p = 0.0017). Grade ≥ 3 adverse events (AEs) were reported at similar rates with KRd vs. Rd groups in patients with one and two or more prior lines of therapy (85.7% vs. 79.9% and 81.9% vs. 81.3%, respectively). For KRd patients, neutropenia was the only grade ≥ 3 AE that occurred ≥ 5.0% more