

DRM por citometria na LMA e quais seriam os tempos ideais de avaliação durante o tratamento quimioterápico não eram padronizados até então e precisam ser avaliados em estudos futuros.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.288>

PATTERNS AND PROGNOSTIC IMPACT OF CNS INFILTRATION IN ADULTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

LL Perruso^{a,b}, WF Silva^{a,b}, EDRP Velloso^{a,b}, V Rocha^{a,b}, EM Rego^{a,b}

^a Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Divisão de Hematologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brazil

Acute lymphoid leukemia (ALL) is a subtype of acute leukemia which portends a high risk of central nervous system (CNS) infiltration, which decreases overall survival (OS). Conventional cytology (CC) has been the standard for CNS disease assessment, although flow cytometry (FC) has gained space across several centers. In this study, we intend to: i) access the impact of CNS involvement (defined by CC or FC) on OS, event-free survival (EFS) and relapse of ALL patients treated in a public health center; ii) find variables associated with CNS infiltration. **Methods:** This retrospective study encompassed 105 cases of newly diagnosed ALL at Instituto do Câncer de São Paulo. Data were collected from Leukemia clinic database, approved by Local Ethics Committee. Variables related to cerebrospinal fluid (CSF) were collected from the first lumbar puncture (LP). Traumatic LP was defined as more than 10 red blood cells/ μ L. CNS status was assessed through the COG's classification and divided into positive/negative. Intensive intrathecal chemotherapy was given in CNS2 or 3 cases, while cranial irradiation was scheduled for CNS3 patients. **Results:** A total of 105 cases were diagnosed from 2014 to 2020. Median age at diagnosis was 37 years (range, 15-79) with a male majority (58%). Most cases had a B-cell phenotype (76%), followed by T (19%) and ambiguous (5%). Philadelphia chromosome was found in 39%. Eighty-nine percent received corticosteroid at the time of LP with a median time of 7 days. Traumatic LP was reported in 50%. CSF was positive for disease in 15% (16/104) and 26% (19/72), by CC and FC, respectively. Among those with a positive CC, 56% (9/16) had a traumatic LP, but they were not statistically correlated ($p=0.8$). Prior chemotherapy was associated to higher traumatic LP rates (56 vs 31%, $p=0.019$). CNS1, CNS2 and CNS3 were found in 84%, 14% and 2% of cases, respectively. At the time of PL, 44% of patients presented blasts in peripheral blood. By comparing CC and FC, we found one case with CC^{pos}/FC^{neg} whereas 9/19 with FC^{pos} did not have CC^{pos}. Sensitivity and specificity of CC for CNS disease were 53% and 98%. Higher white-blood cell (WBC) counts were found in subjects with positive CC or FC (Mann-Whitney test, $p=0.007$ for CC). Also, the blast percentage was relevant for CNS positivity

($p=0.027$). Genetic subgroup, age, CD34 expression and phenotype were not correlated with CNS invasion. Most patients received adapted versions of BFM ($n=43$), GRAAPH ($n=24$) and GRAALL-Elderly ($n=18$) regimens. Median OS for the whole cohort was 16.4 months, with a 3y OS of 42.5% (95% CI 33.5-54). For BFM subset, OS and EFS were 53.5% and 37.3%. We did not find correlation between CNS disease with OS or EFS in univariate analysis. Three-year relapse rate was 38.5% (95% CI 29-49) whereas non-relapse mortality (NRM) was 33%. In multivariate analysis, a positive CC increased relapse rate (HR=2.3 [95% CI 1.1-4.9, $p=0.029$]), as well as initial WBC. Among relapses, only one was isolated in CNS and 13 had also concomitant bone marrow involvement. **Conclusion:** Several studies have demonstrated correlation between CNS infiltration and shorter OS in ALL, even though it relies on how these patients are managed and how CNS is assessed upfront. Our data showed that those with a positive CSF cytology had a higher risk of relapse, whereas FC was not able to discriminate this risk. Survival rates are increasing over the last years by the adoption of a stratified risk strategy. CSF contamination did not increase CNS involvement or relapse rates.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.289>

PERFIL DA EXPRESSÃO DE TERRA E PROTEÍNAS TELOMÉRICAS NA LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA E AUMENTO DA TAXA DE APOPTOSE EM LINHAGENS CELULARES DE LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA COM A DIMINUIÇÃO DE TERRA

LFB Catto, FS Donaires, ALP Santos, D Fantacini, MF Tellechea, BS Telho, BAA Santana, RT Calado

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

TERRA (do inglês *telomeric repeat-containing RNA*) é um RNA longo não-codificante transcrito a partir das regiões subteloméricas e teloméricas. Os transcritos de TERRA possuem sequências repetidas em tandem ricas em Guanina oriundas das sequências teloméricas TTAGGG e formam híbridos de DNA:RNA nas regiões teloméricas denominados R-loops. A alta expressão de TERRA e a formação de R-loops promove dano ao DNA telomérico e, consequente, encurtamento telomérico. TERRA participa de um mecanismo de *feedback* que depende do ciclo celular e do comprimento telomérico. Em telômeros longos, os R-loops são degradados pelas enzimas RNaseH1 e RNaseH2 antes da replicação telomérica, o que permite o alongamento telomérico a partir da telomerase. Em telômeros criticamente curtos, essas enzimas não são recrutadas, ocorre acúmulo de R-loops, estresse replicativo e ativação de vias de reparo dirigido por homologia. Essas vias promovem alongamento telomérico por via alternativas a telomerase. As leucemias mielóides agudas (LMAs) são caracterizadas pela expansão de células mielóides imaturas e insuficiência da medula óssea. Atualmente, as LMAs são classificadas em 6 grandes grupos: 1) LMAs com alterações



citogenéticas recorrentes; 2) LMAs relacionadas a terapia; 3) LMAs relacionadas a alterações Mielodisplásicas; 4) LMAs sem outra especificação; 5) Sarcoma mielóide e 6) proliferação mielóide relacionada a Síndrome de Down. Como exposto anteriormente, o acúmulo de TERRA em telômeros curtos desencadeia, indiretamente, vias de reparo homólogo que podem promover alongamento telomérico independente de telomerase. Comprimento telomérico curto é uma característica de blastos na LMA. O objetivo do presente estudo foi determinar a contribuição de TERRA para a leucemogênese na LMA. Para isso, a dinâmica telomérica e a expressão de TERRA foram investigadas em células leucêmicas de medula óssea de pacientes ao diagnóstico e em linhagens de LMA. A RNaseH1 foi superexpressa em linhagens com alta expressão de TERRA e telômero curto para verificar se há aumento da taxa de apoptose. Oitenta e oito pacientes foram utilizados na análise final. A média de idade foi de 43 anos, sendo a relação M:F de 1:1. O diagnóstico de LMA foi categorizado conforme a atualização da OMS de 2016, sendo: Leucemia promielocítica aguda, 23/88 pacientes; LMA com t(8;21)(q22;q22.1), RUNX1-RUNX1T1, 9/88 pacientes; LMA com t(16;16)(p13.1;q22), CBFB-MYH11, 3/88 pacientes; LMA com NPM1 mutado, 11/98 pacientes; LMA com mutação bialélica do CEBPA, 2/88 pacientes; LMA sem outras especificações, 40/88 pacientes. A taxa de resposta completa após a primeira indução (IR) foi de 55,6%, de resposta parcial foi de 5,6%. Seis pacientes foram refratários a IR, 6,8% dos pacientes. Os dados de expressão de TERRA 10q, 15q, 20q, XqYq, XpYp, 17p, ATRX, RNaseH1, RNaseH2, TERT, TRF2 obtidos por RT-qPCR e comprimento telomérico realizados por PCR foram normalizados e utilizados para realizar a hierarquização por cluster através do cálculo por distância euclidiana. As leucemias foram classificadas em 4 clusters, denominados HCL1-4 (figura 1). O grupo 2 destaca-se pela alta expressão de TERRA e baixa expressão de ATRX, RNaseH1, RNaseH2, TERT, TRF2 e alta expressão TERRA 10q, 15, 20q e XqYq. O ensaio com MTT demonstrou que as linhagens nas linhagens NB4 (linhagem de leucemia promielocítica) e THP-1 (linhagem de leucemia mielóide aguda com diferenciação monocítica) que superexpressão RNaseH1 são mais susceptíveis a citarabina do que aquelas transfectadas com vetor vazio.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.290>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES INTERNADOS POR LEUCEMIA NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO

G Sadigurschi^a, KG Frigotto^a, GSB Garcia^b, EB Riscarolli^a, LEV Apolinario^c, CFDS Tiago^a, TLD Santos^a, VRA Valviessie^a

^a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO), Duque de Caxias, RJ, Brasil

^c Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil



Objetivos: Analisar o perfil epidemiológico dos pacientes internados por leucemias no município do Rio de Janeiro no período de 2017 a 2020. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo utilizando dados secundários referentes às internações por leucemia realizadas no município do Rio de Janeiro (RJ), no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020. Os dados foram coletados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e as variáveis utilizadas foram: sexo, faixa etária e taxa de mortalidade a cada 100 internações. O programa Microsoft Excel foi utilizado para tabulação e análise dos dados. **Resultados:** Foram identificados dados da internação de 8667 pacientes. Em relação ao sexo, 57,52% (n = 4985) dos pacientes internados por leucemia foram do sexo masculino e 42,48% (n = 3682) do feminino. A faixa etária com maior número de internações foi a de 05-09 anos (14,58%; n = 1264), seguida de 01 a 04 anos (13,36%; n = 1158) e de 10 a 14 anos (13,31%, n = 1154). As faixas etárias que apresentaram menores números de internações foram a de menor de 1 ano (0,35%, n = 30), 80 anos ou mais (2,00%, n = 173) e 70 a 79 anos (6,00%, n = 519). Durante o período estudado, a taxa de mortalidade foi de 7,13%, sendo, proporcionalmente, de 6,88% no sexo masculino e 7,47% no sexo feminino. As taxas de mortalidade mais elevadas foram encontradas nas seguintes faixas: 80 anos e mais (30,64%), 70 a 79 anos (18,11%) e 60 a 69 anos (17,20%), enquanto as menores taxas foram encontradas nas faixas de 01-04 anos (1,38%), 05-09 anos (1,58%) e 10-14 anos (1,99%). **Discussão:** Os quatro tipos mais comuns de leucemia são: Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). Em relação ao perfil epidemiológico, esses quatro tipos possuem incidências ligeiramente maiores no sexo masculino, o que corrobora com o achado do presente estudo. Quanto à faixa etária, a literatura demonstra que, entre indivíduos de 0 a 19 anos, a leucemia corresponde a 25,6% dos casos de câncer, sendo o tipo mais comum de câncer infantil. Este dado também foi observado nos dados coletados e analisados, nos quais a faixa etária com maior percentual de internações foi a de 5-9 anos. Estudos evidenciam que a taxa de mortalidade por leucemias é menor em crianças e adolescentes, e alcança o seu maior valor em maiores de 75 anos, de acordo com as menores taxas de mortalidade nas internações nas faixas de 01 a 14 anos encontradas neste estudo. Por fim, cabe ressaltar que o SIH/SUS não dispõe nos registros dados referentes aos subtipos de leucemias. Esta limitação impede uma avaliação mais detalhada acerca do perfil epidemiológico das leucemias, visto que cada doença possui características distintas que impactam, inclusive, no prognóstico e desfecho. **Conclusão:** Foi observado maior número de pacientes internados do sexo masculino. Evidenciou-se que as faixas etárias com maior número de internações foram as mais jovens, porém as faixas mais avançadas são as que apresentaram maior taxa de mortalidade. É notável a necessidade de um maior detalhamento dos subtipos de leucemia no registro dos dados no SIH/SUS, visto que cada subtipo de leucemia possui um comportamento e perfil epidemiológico distinto.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.291>