

# TRANSCRIPTOME ANALYSES REVEAL NEW MARKERS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF KMT2A (MLL)-REARRANGED LEUKEMIA

BA Lopes <sup>a,α</sup>, CP Poubel <sup>a,α</sup>, CE Teixeira <sup>b</sup>,  
A Caye-Eude <sup>c</sup>, H Cavé <sup>c</sup>, C Meyer <sup>d</sup>,  
R Marschalek <sup>d</sup>, M Boroni <sup>b</sup>, M Emerenciano <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Acute Leukemia RioSearch Group, Division of Clinical Research, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>b</sup> Bioinformatics and Computational Biology Laboratory, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>c</sup> Department of Genetics, AP-HP Robert Debré, Paris Diderot University, Paris, France

<sup>d</sup> DCAL/Institute of Pharmaceutical Biology, Goethe-University Frankfurt, Frankfurt, Germany

**Introduction:** KMT2A (MLL) gene rearrangements (KMT2A -r) are associated with diverse acute leukemias. Given the high number of KMT2A fusions, screening methods guide their detection regardless of partner gene. For instance, immunophenotyping using an anti-CSPG4 (NG2) antibody or split-signal fluorescence in situ hybridization (FISH) are routinely used for the identification of KMT2A -r. However, we recently revealed that certain KMT2A fusions (e.g. KMT2A-USP2) might be underestimated because traditional methods often fail to detect them. Therefore, complementary methods are needed for appropriate detection of KMT2A -r. In addition, the standard treatment of KMT2A -r acute leukemias has not significantly improved outcomes, despite many years of international efforts. Thus, the urgent need for novel therapeutic strategies is unquestionable. **Objectives:** Here we use a machine-learning model to unravel the most appropriate markers for prediction of KMT2A -r in all types of acute leukemia: AML, B-ALL, T-ALL, and ALAL. We also apply differential expression analysis using RNA-seq data to point out new therapeutic possibilities for KMT2A -r leukemia. **Methodology:** Our analyses were performed on gene expression data from the TARGET project (n = 706; 73 KMT2A -r and 633 KMT2A -WT). We applied the BorutaSHAP variable selection to identify relevant predictors of KMT2A -r. After dividing our dataset into training (70%) and testing (30%) cohorts, a random forest model was trained for estimating KMT2A -r. Then, we performed an external validation in two independent cohorts: AML samples (n = 151) from the TCGA database, and ALL samples (n = 176) from the AP-HP, France. For the investigation of therapeutic targets and new drugs for KMT2A -r patients, we identified differentially expressed genes using RNA-seq data. Then, we performed pathway enrichment analysis and selection of candidate drugs using the Drug-Gene Interaction database, and overlapped results with the Genomics of Drug Sensitivity in Cancer database. **Results:** Our results revealed a set of 25 genes capable of accurately estimating KMT2A -r. They were significantly enriched in transcriptional misregulation in cancer (FDR ≤ 0.05). The oversampling method had the



best combination of AUC, accuracy, sensitivity and specificity (0.931, 0.943, 0.917, 0.947, respectively) for estimating KMT2A -r. In other words, our model was able to predict 22 of 24 KMT2A -r patients and 178 of 188 KMT2A -WT patients. In the validation analyses, our model was able to correctly predict all eight KMT2A -r in AML (sensitivity = 1.000), but misclassified five of 11 KMT2A -r in ALL (sensitivity = 0.545). The LPAR3, SKIDA1, and MEIS1 overexpression were best associated with KMT2A -r compared to CSPG4 (NG 2), regardless of the type of acute leukemia. Of importance, high expression levels of LPAR3 estimated the occurrence of all KMT2A-USP2 fusions. Also, we identified 116 up-regulated genes in relapsed KMT2A -r acute leukemia, and 56 drug interactions with 13 genes. The KMT2A -r cell lines were more sensitive to foretinib treatment (Wilcoxon, p = 0.019) compared to KMT2A -WT. **Conclusions:** In this study, we observed that our algorithm provided highly accurate predictions for KMT2A -r acute leukemias. Therefore, we provide valuable options for screening KMT2A -r in leukemia, including LPAR3, SKIDA1, and MEIS1 overexpression. We also reveal that foretinib should be further investigated as a therapeutic alternative in KMT2A -r acute leukemia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.307>

## TRANSFORMAÇÃO LEUCÊMICA DE DOENÇA MIELOPROLIFERATIVA CRÔNICA TRIPLO NEGATIVA. RELATO DE CASO

LG Carvalho <sup>a</sup>, VRS Júnior <sup>a</sup>, MCG Silva <sup>b</sup>,  
VMA Bandeira <sup>b</sup>, MP César <sup>b</sup>, MCB Correia <sup>a</sup>,  
MFH Costa <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** As doenças mieloproliferativas crônicas BCR-ABL negativas apresentam risco de transformação leucêmica de 1- 20% em dez anos e estão relacionadas a pior prognóstico. **Objetivo:** relatar caso clínico de paciente com transformação de uma doença mieloproliferativa crônica triplo negativo em leucemia mieloide aguda. **MATERIAIS E método:** após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente, foi realizada revisão de literatura nas bases de dados (LiLacs, PubMed/Medline, BVS e Scielo) e coleta dos dados clínicos e laboratoriais através do prontuário do paciente. **Relato do caso:** Paciente de 65 anos, masculino, portador de Diabetes mellitus, apresenta quadro de perda ponderal de dez quilos em um mês e anemia com níveis de Hemoglobina de 4 g/dL, leucócitos de 47.000/μL, sendo 79% de segmentados e plaquetopenia. Havia ausência de visceromegalias ou adenomegalias ao exame físico. O aspirado medular foi sugestivo de SMD- AREB II. A biópsia de medula óssea sugeria alterações compatíveis com doença mieloproliferativa, mais próxima de uma Leucemia Mielóide Crônica. Exames de BCR-ABL, MPL, CALR e JAK 2 com resultados negativos. Foi submetido a citorredução inicial com hidroxiureia, porém evoluiu com redução do número de leucócitos para 6.000/ μL e presença de 16% de blastos em sangue periférico, realizado novo mielograma com 21% de blastos de linhagem



<sup>α</sup> These authors share first authorship.

<sup>α</sup> These authors share first authorship.

mieloide. A citogenética realizada revelou a presença de t(8;21)q(22,22)+21 em 16 metáfases em cariótipo e ausência de mutação em FLT3 em biologia molecular. Devido ao quadro clínico debilitado e status performance ruim, optou-se por iniciar tratamento quimioterápico com azacitidina. O paciente segue em internamento hospitalar e cuidados de suporte. **Discussão:** O risco de transformação leucêmica nas doenças mieloproliferativas varia entre 1-4% na trombocitemia essencial e policitemia vera até 20% nas mielofibroses em dez anos. Decorre principalmente de origem mielóide, com raros casos de origem linfóide descritos. Está relacionada a pior prognóstico, devido à associação de características moleculares e morfológicas distintas das Leucemias de novo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.308>

#### TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE PLAQUETAS NAS LEUCEMIAS AGUDAS: REPERCUSSÕES NO TEMPO CUMULATIVO DE ANTIBIOTICOTERAPIA



JVA Silva<sup>a</sup>, ACNR Lima<sup>a</sup>, AVB Araújo<sup>a</sup>, BCF Borges<sup>a</sup>, DG Britto<sup>a</sup>, ER Meneses<sup>a</sup>, GF Sá<sup>a</sup>, MFT Abreu<sup>a</sup>, MM Maciel<sup>a</sup>, DS Oliveira<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

**Objetivos:** Analisar a relação da transfusão do Concentrado de Plaquetas (CP) com o tempo cumulativo de antibioticoterapia em pacientes com leucemia aguda. **Material e métodos:** A presente produção foi elaborada a partir de um estudo transversal retrospectivo, dos anos 2010 a 2012 com casos de leucemias agudas em serviço público terciário em Fortaleza, CE. Os dados foram coletados de prontuários, e compilados para análise bioestatística. **Resultados:** Foram coletados dados de 21 prontuários, 57,1% (12) destes pacientes foram diagnosticados com leucemia mieloide aguda e 42,9% (9) com leucemia linfóide aguda. Na regressão linear univariada (RLUV), nenhum dos dados coletados esteve relacionado isoladamente ao aumento dos dias cumulativos de uso de antibiótico (DCA), que corresponde à soma do tempo de uso de antibióticos específicos com intuito terapêutico. Porém, ao realizar-se a regressão linear multivariada (RLMV), dos parâmetros estudados (hemoglobina, leucócitos, contagem absoluta de neutrófilos, plaquetas, contagem de blastos periféricos, alanina transferase, aspartato transferase albumina, lactato desidrogenase, neutropenias febris, concentrado de hemácias, Concentrado de Plaquetas), os que tiveram significância clínica ( $R^2 > 0,5$ ) e estatística (p-valor  $< 0,05$ ) foram contagem de blastos no sangue periférico ao diagnóstico e o número de CP utilizados. Outrossim, na RLMV utilizando somente esses parâmetros, obtiveram significância estatística o CP (p-valor = 0,016) e a contagem de blastos periféricos (p-valor = 0,039), mas não significância clínica ( $R^2 = 0,34$ ). **Discussão:** Por meio dos resultados da pesquisa, foi revelado que nenhuma das variáveis estudadas, conseguiu prever, adequadamente, o comportamento do DCA isoladamente. Contudo,

o número de componentes de plaquetas (CP) esteve associado positivamente com o aumento do DCA. Uma possível explicação para isso consiste no fato de a transfusão de plaquetas estar associada a 30% de reação febril não hemolítica, de modo que, durante o período de neutropenia pós-quimioterapia, esse evento adverso pode ser gatilho do manejo do paciente com neutropenia febril. Assim, a instituição de antibioticoterapia de amplo espectro seria iniciada sem um processo infeccioso definido. Ademais, é importante considerar, na interpretação da relação CP e DCA, o fato de a transfusão de plaquetas estar atrelada ao maior risco de contaminação bacteriana e isso, provavelmente, aumenta a necessidade de antibioticoterapia. **Conclusão:** A partir do que foi exposto, depreende-se que é importante definir com precisão a indicação de CP, bem como a instituição de políticas de detecção precoce de reações adversas. Destarte, a transfusão de concentrados de plaquetas deve ser sempre avaliada ponderando o risco de reações ao paciente. Devido ao número reduzido de casos, é necessária uma maior quantidade de dados e estudos para se obter uma melhor análise dessas variáveis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.309>

#### TRANSPLANTE AUTÓLOGO COMO TERAPIA NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, REALMENTE UM TRATAMENTO OBSOLETO? – RELATO DE DOIS CASOS



VMA Bandeira<sup>a</sup>, MP César<sup>a</sup>, MCG Silva<sup>a</sup>, AQMS Aroucha<sup>a</sup>, MCB Correia<sup>b</sup>, JO Vieira<sup>a</sup>, ACC Lopes<sup>a</sup>, MFH Costa<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** Mesmo com os avanços recentes sobre a biologia da doença e em relação a marcadores prognósticos, por meio de técnicas laboratoriais modernas, muito pouco tem se avançado em drogas no tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA) em adultos. Geralmente, a maioria dos pacientes é submetido a indução (3+7), consolidação com altas doses de citarabina e transplante de medula óssea alogênico e/ou autólogo. Nas recaídas, as quimioterapias empregadas possuem esquema com fludarabina e/ou mitoxantrone. Não há evidências científicas que orientem manutenção nas LMAs. Caso a parte, é o tratamento da leucemia promielocítica com protocolo de antracíclicos + ácido trans-retinóico (ATRA) ou trióxido de arsênico (ATO) na indução e nas consolidações em conjunto com citarabina e mitoxantrone, com manutenção de 2 anos; em refratários, o uso de trióxido de arsênico é realizado, bem como transplante alogênico e ou autólogo. Todos esses tratamentos idealmente devem ser seguidos após estudo minucioso de aspectos moleculares a fim de que se possam ser planejados os melhores tratamentos, como é o caso da inclusão do gilteritinibe, naqueles refratários e recaídos FLT3+. **Objetivo:** descrever dois casos clínicos de pacientes portadores de LMA – M4 na primeira remissão e LMA-M3 recaída e refratária submetidos a transplante de