

(LIM-31), Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^b Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^c Department of Medical Imaging, Hematology, and Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Objective: Venetoclax, a selective inhibitor of BCL2, has been introduced in clinical practice for the treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML). PIP4K2s comprise a family of lipid kinases responsible to produce phosphoinositides (PtdIns4,5P2) with structural and signal transduction functions. The combined expression of PIP4K2A and PIP4K2C has been identified as an independent prognostic factor in AML. Recently, a selective pharmacological inhibitor of PIP4K2s was developed (THZ-P1-2). The present study aimed to characterize the antineoplastic potential of THZ-P1-2 in combination with venetoclax in a cellular model of AML. **Material and methods:** OCI-AML3 leukemia cell line that is resistant to venetoclax was used. Cell viability was evaluated by MTT assay and apoptosis by annexin V/PI and flow cytometry. OCI-AML3 were treated with graded doses of THZ-P1-2 (0, 1.6, 3.2, 6.4, 12.5, and 25 μ M) and/or venetoclax (0, 3.2, 6.4, 12.5, 25, and 50 μ M) for 48 hours. The data obtained from at least three independent experiments were analyzed by linear regression for the determination of IC50, and statistical analysis was performed by ANOVA and Bonferroni post-test using GraphPad Prism software. A p-value < 0.05 was considered significant. **Results:** The combination of THZ-P1-2 and venetoclax synergistically reduced the viability of OCI-AML3 cells. The IC50 values for venetoclax, venetoclax plus 6.4 μ M THZ-P1-2, and venetoclax plus 12.5 μ M THZ-P1-2 were 7.3, 4.4, and 1.2 μ M, respectively. Apoptosis assays corroborate these findings, the levels of apoptotic OCI-AML3 cells treated with vehicle, 6.4 μ M venetoclax, 6.4 μ M THZ-P1-2, 12.5 μ M THZ-P1-2, 6.4 μ M venetoclax plus 6.4 μ M THZ-P1-2, and 6.4 μ M venetoclax plus 12.5 μ M THZ-P1-2 were $3.8 \pm 0.7\%$, $33.3 \pm 4.8\%$, $18.5 \pm 2.8\%$, $64.3 \pm 4.3\%$, $78.3 \pm 1.2\%$ and $97.4 \pm 0.3\%$, respectively (all p < 0.05). **Discussion and conclusion:** The pharmacological inhibition of PIP4K2 potentiates venetoclax-induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells. These findings represent new opportunities for overcoming venetoclax resistance and improving therapeutic interventions in AML. **Funding:** Supported by FAPESP, CNPq, and CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.252>

FLAG (FLUDARABINA, CITARABINA, G-CSF) NO TRATAMENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS: EFICÁCIA E TOXICIDADE

ACA Silveira, L Guimarães, RD Portugal, M Nucci

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A associação de fludarabina, citarabina e G-CSF (FLAG) tem sido utilizada para indução de remissão de leucemias agudas, tanto em primeira linha quanto em casos de recaída e refratariedade (R/R). O protocolo FLAG pode ser utilizado em combinação com antraciclinas, etoposídeo e ansacrina. **Objetivos:** Esta análise visa avaliar o regime FLAG quanto ao binômio eficácia/toxicidade em uma população de pacientes com leucemias agudas. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, unicêntrico, realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ. Coletamos dados de 30 pacientes que utilizaram FLAG para tratamento da LMA ou LLA. Participaram da análise pacientes virgens de tratamento (primeira linha) para indução de remissão, bem como pacientes com doença R/R após terapia inicial padrão (regime “7+3” para LMA e “Hyper-CVAD” para LLA). **Resultado:** A mediana de idade dos pacientes foi de 46 anos. Foram realizados um total de 37 de ciclos de FLAG, todos associados à daundorrubicina (FLAG-Dauno). A maioria dos casos era portador de LMA (n = 24; 64,9%), seguidos da LLA (n = 9; 24,3%). O protocolo foi usado principalmente em casos de doença R/R (n = 27; 73%). A duração mediana da neutropenia foi de 37 dias e 97,3% apresentaram neutropenia febril. Apesar de uma ampla utilização de profilaxia antimicrobiana com quinolonas (70% dos ciclos), observamos uma elevada taxa de bacteremia (23 episódios; 62% dos ciclos). Em relação à infecção fúngica invasiva (IFI), 56,8% receberam profilaxia com fluconazol e 29,7% receberam profilaxia ativa contra fungos filamentosos. Foram observados 8 casos de IFI (7 aspergiloses e uma fusariose). Outras toxicidades de prevalência relevante foram: náuseas / vômitos (54%), mucosite (54%), diarreia (24%), elevação de transaminases (13,5%), necessidade de nutrição parenteral (5,4%). Ocorreram 6 óbitos (20% dos casos) não relacionados à recaída da leucemia e considerados como mortalidade relacionada ao tratamento (TRM). A sobrevida global mediana foi 4,9 meses (IC 95% 2,6 – 7,2) e não foram observadas diferenças entre os casos de 1ª linha ou R/R (4,8 meses x 4,9 meses – P = 0,89). **Discussão:** Observamos elevada toxicidade, sobretudo infecções, em pacientes não selecionados tratados com FLAG, com documentação de bacteremia em 62% dos ciclos. O curto tempo de sobrevida global (inferior a 6 meses) pode ter sido influenciado pela elevada taxa de TRM. Embora o protocolo FLAG possua atividade antileucêmica comprovada, a elevada toxicidade observada pode ser limitante para muitos pacientes. **Conclusão:** Poucas opções de tratamento existam principalmente para os pacientes com leucemia aguda R/R, nossos resultados confirmam que uma busca incessante para novos tratamentos é necessária.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.253>

ANORMALIDADES 3Q E DESREGULAÇÃO DE EVI1 EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: DO DIAGNÓSTICO AO DESFECHO CLÍNICO

LO Marani ^a, CAB Garcia ^a, I Lopes ^a, AFO Costa ^a, MIA Madeira ^a, LS Binelli ^a, JL Schiavinato ^a, PS Scheucher ^a, FB Silva ^a, ASG Lima ^a, ABFG Fagundes ^b, E Maranhão ^b, M Higashi ^c, F Kerbauy ^d, FL Ayoub ^d, BK Duarte ^e,