

^c Prontobaby, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^f Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Introdução e objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna do tecido hematopoiético, na qual células precursoras da linhagem mieloide adquirem uma série de mutações que bloqueiam seus programas de diferenciação e maturação. A etiologia da doença está associada a uma paisagem genômica altamente heterogênea, na qual alterações nos genes FLT3 e NPM1 destacam-se por seu impacto no prognóstico clínico. Mutações nestes genes são identificadas em 25% e 33% dos pacientes com LMA e parecem atuar sinergicamente na manutenção do estado leucêmico. Em 2019, um grupo de pesquisadores propôs que a enzima desoxinucleotidil-transferase terminal (TdT) fosse responsável pela formação de pequenas inserções ou duplicações nos genes FLT3 (FLT3-ITD) e NPM1 (NPM1c). Essas alterações estão associadas a outras mutações pré-existentes nas células, em especial as que afetam o gene DNMT3A. Como essa DNA metiltransferase pode regular a expressão gênica na célula, nós buscamos investigar se mutações em DNMT3A podem contribuir para a desregulação da expressão de TdT e, com isso, facilitar a ocorrência de mutações em FLT3 e NPM1 na patogênese molecular da LMA. **MATERIAL E métodos:** Amostras de medula óssea e ou sangue periférico de pacientes diagnosticados com LMA foram utilizadas para a obtenção de DNA e RNA. As regiões com maior incidência de inserções nos genes FLT3 (éxon 14), NPM1 (éxon 12) e mutação em DNMT3A (éxons 19 e 23) foram amplificadas por PCR. As microinserções em NPM1 e FLT3 foram identificadas por análise de fragmentos e sequenciadas nos casos positivos. Mutações pontuais em DNMT3A foram identificadas por Sequenciamento de Sanger. **RESULTADOS:** Nossa casuística atual inclui 66 pacientes, dos quais 61% possuem idade pediátrica (0 a 18 anos). A proporção de pacientes com sexo feminino e masculino está semelhante (47% e 53%, respectivamente) e 15% apresentaram a forma promielocítica da doença (LMA-M3). Mutações em FLT3 e NPM1 foram identificadas em 15% e 18% dos casos, respectivamente. Quanto à classificação de risco prognóstico proposta pelo grupo European LeukemiaNet, 15% dos pacientes foram classificados com risco favorável, 84% com risco intermediário e 2% com risco adverso. O tamanho médio das inserções em FLT3 foi de 54 pares de bases, enquanto que as microinserções em NPM1 tiveram apenas 4 pares de bases. A mutação do tipo A (c.860_863dupTCTG) foi a mais observada no gene NPM1, correspondendo a 56% das mutações neste gene. Até o momento, rastreamos mutações no éxon 19 de DNMT3A em 21 pacientes, sendo que um deles apresentou uma mutação pontual no resíduo 735 (c.735TAC>TCC), que leva a uma substituição do resíduo de aminoácido tirosina por serina. **Conclusão e perspectivas:** A frequência de mutações em NPM1 e FLT3 verificada foi semelhante ao que vem sendo relatado na literatura. No momento, iniciamos a identificação de mutações no éxon 19 de DNMT3A e, ao longo do projeto,

pretendemos investigar também a presença de mutações no éxon 23 de DNMT3A. Além disso, já padronizamos e iniciaremos a avaliação dos níveis de expressão gênica de DNMT3A por RT-qPCR, a fim de associá-los a presença de mutações em FLT3, NPM1 e DNMT3A.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.300>

RISK FACTORS FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN OUTPATIENT ADMINISTRATION OF HIGH-DOSE METHOTREXATE IN ADULTS WITHOUT DRUG MONITORING

CA Silva, J Pereira, EM Rego, V Rocha, WF Silva

Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Methotrexate is an antifolate that has been an essential part of chemotherapy regimens for acute lymphoblastic leukemia (ALL) and specific subtypes of non-Hodgkin lymphoma (NHL), when it is used in high-dose (HD, ≥ 1 g/m²) to overcome the blood-brain barrier. Nephrotoxicity is the major toxicity of HDMTX, possibly inducing critical organ damage and death if not early treated. Although some factors for drug-induced acute kidney injury (AKI) have been pointed out, the reality is that in resource-poor settings, HDMTX is usually administered in an outpatient clinic and without drug monitoring. The exact incidence of AKI after MTX in these conditions was not reported in adults yet. In this study, we intend to summarize our toxicity data after outpatient administration of HDMTX without drug monitoring. We aim to find risk factors and describe their outcomes in a real-life setting. **Methods:** This is a retrospective nested case-control study conducted at a large academic medical center in Sao Paulo, Brazil. Patients from 16 years old and above with ALL and NHL who received at least one outpatient infusion of HDMTX without drug level monitoring between Jan/2010 and Jun/2020 were included. Cases were those patients who developed AKI by KDIGO definition or with delayed MTX clearance (serum MTX level > 0.1 mM after 72h from drug infusion), when clinically suspected. A nested cohort of controls was composed of patients who did not develop the complication, sampling from a larger cohort of patients who received HDMTX. Cases and controls were randomly matched 1:2 for the employed protocol only. Conditional logistic regression was used to find baseline risk factors. **Results:** A total of 404 patients received at least one HDMTX, with 102 not fulfilling the inclusion criteria. Among 302 patients included, 840 infusions were performed (median 2 infusions/patient, range 1-10). Most patients had a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (37%), Burkitt lymphoma (BL) (19.5%), or ALL (18%) diagnosis. Most subjects received HDMTX within a course of Hyper-CVAD (HCVAD) or monotherapy (61%). Hospitalization occurred in 8.6% of infusions during the MTX nadir, with 4.6% needing intensive care, being febrile neutropenia the most common complication (63%). Twenty-five patients presented AKI after HDMTX administration, corresponding to 3% (95% CI 2-4.4) of MTX infusions and 8.3% (95% CI 5.5-12.1) of patients.

Univariate analysis for finding pre-treatment factors related to AKI after HDMTX were age >44 y (OR 3.2 [95% CI 1 - 9.7], $p=0.045$), body surface ≥ 1.76 m² (OR 3.4 [95% CI 1.2-9.9], $p=0.039$), BMI ≥ 23.8 kg/m² (OR 3.5 [95% CI 1.2-9.9], $p=0.02$), baseline creatinine clearance (OR 0.96 [95% CI 0.93-0.99], $p=0.012$), thrombocytopenia ($<150 \times 10^9/L$) (OR 4.7 [95% CI 1.7-13.1], $p=0.002$). Multivariate analysis for adjusting such factors found that only BMI is independently related to AKI after HDMTX in our setting (OR 3.8 [95% CI 1.2-11.8], $p=0.06$). Among these cases, 9/25 had their MTX serum level measured at the AKI, with delayed MTX clearance in 7/9. HIV-associated BL was more frequent in cases (18 vs. 6.8%, $p=0.03$). 22/25 needed hospitalization, with infection diagnosed in 23/25 e need for dialysis in 5/25 cases. Death after AKI occurred in 56% (14/25). **Conclusions:** Our data showed a similar rate of AKI after HDMTX to that reported in the literature, even without drug monitoring. However, patients who developed AKI in our cohort fare worse than expected, with more hospitalizations and death. Higher BMI was associated with MTX-induced AKI in our cohort, suggesting a differential drug clearance and the need for specific guidelines for obese patients.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.301>

IMPACTO DA RECLASSIFICAÇÃO DA EUROPEAN LEUKEMIANET 2022, NOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE: ESTUDO DE VIDA REAL, EM SERVIÇO PÚBLICO, REFERÊNCIA NA ASSISTÊNCIA ONCOHEMATOLÓGICA

MBV Lima^a, ET Granado^b, MAS Araujo^a, EP Noronha^c, BM Ferraz^a, MIS Perdiz^a, DMS Ferreira^a, NA Leite^a, BG Silva^a

^a Hospital Universitário Edgar Santos (HUPES), Salvador, BA, Brasil

^b Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Salvador, BA, Brasil

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR), São Luís, MA, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é um conjunto de doenças clinicamente heterogêneas, caracterizadas por diversas anormalidades citogenéticas e mutacionais de relevância prognóstica. A classificação do grupo European LeukemiaNet (ELN), é o sistema de categorização de risco, mais utilizado na prática e nos estudos clínicos, para nortear decisões terapêuticas. **Objetivo:** Aplicar a classificação de risco do ELN-2022, nos pacientes com LMA e avaliar o impacto na recategorização prognóstica. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo, através da revisão de prontuários, de pacientes diagnosticados com LMA, exceto leucemia promielocítica aguda, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021, em uma instituição pública de referência. As estatísticas descritivas foram apresentadas como medianas e intervalos para dados contínuos e como números e porcentagens para dados categóricos. **Resultado:** Avaliados 102 pacientes, com idade mediana de 45 anos, sendo 60,8% do sexo feminino e 39,2% do

sexo masculino. Dos 46 pacientes com cariótipo disponíveis, 56,5% apresentaram cariótipo normal e 43,47% cariótipo alterado. A mutação para FLT3-ITD foi positiva em 11/54 (20,3%) e o NPM1 foi positivo em 11/42 (26,19%). Dentre os 84 pacientes submetidos a quimioterapia intensiva, 78 foram considerados LMA de novo e 6 foram considerados LMA secundária. Foi possível aplicar a estratificação de risco do ELN- 2017 em 46/78 (58,9%) dos pacientes, com LMA de novo, submetido a quimioterapia intensiva. Conforme estratificação de risco: 09 (11,5%) favorável; 31 (39,7) intermediário; 06 (7,69 %) adverso e 32 (41%) não classificáveis. Na mesma amostra, quando aplicado a estratificação de risco ELN-2022: 09 (11,5%) favorável; 37 (47,4%) intermediário; 03 (3,84) adverso e 29 (37,17%) inclasificável. A recategorização de risco baseado na classificação do ELN-2022, ocorreu em apenas 06 pacientes. A estratificação prognóstica dinâmica, baseado na pesquisa de Doença Residual Mínima (DRM), após tratamento quimioterápico intensivo, foi realizada por citometria de fluxo. Dos 78 pacientes, com LMA de novo submetidos a tratamento quimioterápico intensivo, 46 (58,9%) atingiram resposta completa (RC); 17(21,7%) foram refratários e 15(19%) não chegaram a ser avaliados após indução. Dos 46 pacientes em resposta completa, a avaliação de DRM foi realizada em 22 pacientes, dos quais 10 pacientes com risco intermediário foram reclassificados, sendo 4 com DRM positiva, passaram a risco adverso e 6 com DRM negativa, passaram a risco favorável. O tempo médio para recidiva foi de 6,7 e 10 meses, para os pacientes com DRM positiva e negativa, respectivamente. **Discussão:** O acesso restrito a cariótipo e ao status mutacional para FLT3-ITD e NPM1 converteu a estratificação de risco em 7,69%, enquanto a pesquisa de DRM converteu em 45,4% dos pacientes testados. Contudo, devido ao tamanho amostral, não é possível afirmar que uma categorização de risco baseada no cariótipo e status mutacional para FLT3 e NPM1, possa ser refinado pela monitorização da DRM, ao longo do tratamento. **Conclusão:** Os sistemas de estratificação de risco, de diretrizes internacionais, atualmente referência, não são reproduzíveis na maioria dos serviços públicos. Contudo, explorar em estudos maiores e validar um sistema de estratificação de risco, compatível com os recursos atualmente disponíveis, pode agregar benefício, ao tratamento dos pacientes com LMA, em instituições públicas no Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.302>

ESTUDO DA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA NO ESTADO DE PERNAMBUCO POR GEOPROCESSAMENTO

HMF Fontes^a, JP Freitas^a, EAS Moraes^b, RAM Melo^a

^a Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

Objetivos: A Leucemia Promielocítica Aguda - LPA é um subtipo de leucemia mieloide aguda raro, altamente curável, e cuja distribuição espacial dos casos é desconhecida em nosso