

^f Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, United States

^g Pfizer Inc, Shanghai, China

^h Pfizer Inc, Cambridge, United States

ⁱ Pfizer Inc, Ontario, Canada

^j Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany

^k University Hospitals Bristol NHS Trust, Bristol, United Kingdom

^l Pfizer Inc, São Paulo, Brazil

Objectives: Inotuzumab ozogamicin (InO), a CD22-directed antibody-drug conjugate indicated for relapsed/refractory (R/R) B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL), is associated with hepatotoxicity and hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS), particularly after post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In this study, we evaluate HSCT outcomes in patients (pts) who received InO before HSCT. **Materials and methods:** This observational, post-authorization safety study included pts (≥ 18 y) in the US with B-cell precursor ALL and R/R ALL who received InO and proceeded to first allogeneic HSCT. Post-HSCT outcomes included overall survival (OS), non-relapse mortality (NRM), relapse, and adverse events (AEs). Multivariate analysis examined prognostic factors for NRM and VOD. This final analysis is based on 5-y data. **Results:** 261 pts (median age 39y, 58% male) were evaluated: 36% in first complete remission (CR1), 46% in CR2, 11% in CR ≥ 3 , 4% in first relapse, 1% in $\geq$ third relapse, and 2% with primary induction failure. Prior to HSCT, 32%, 47%, 14%, 5% and $<1\%$ received 1, 2, 3, 4, and 5 InO cycles respectively: 120 pts received InO monotherapy and 112 received InO with systemic therapy (data unavailable for 29 pts). CR/CRi and MRD negativity was achieved in 80% and 64% of pts respectively after InO. Median time from last InO dose to HSCT was 2.5 mo. Post-HSCT 18-mo OS was 54% and 50% and 18-mo NRM was 22% and 25% for pts with ALL and R/R ALL respectively; most common causes of NRM were VOD (26%, 24%) and graft-versus-host disease (GVHD: 22%, 19%). AEs ≤ 100 d post-HSCT occurring in $\geq 30\%$ of pts with ALL and R/R ALL respectively were bacterial infection (51%, 56%), viral infection (44%, 44%) and acute GVHD (grades II-IV; 43%, 41%). 35 pts with ALL developed VOD: 15 cases were mild, 20 were severe and 22 died ≤ 18 mo post-HSCT; 8/35 pts received prophylactic defibrotide (22/244 of all pts). Transplant sources for the 15 mild and 20 severe cases of VOD, respectively, were peripheral blood stem cells (n=10,12), bone marrow (n=4,8) and umbilical cord blood (n=1,0). VOD incidence ≤ 100 d post-HSCT was, respectively: 20%, 17%, 10% and 16% in pts with cumulative InO doses of <1.8 , 1.8-2.7, 2.8-3.2, and ≥ 3.3 mg/m²; and 15%, 2%, 17% and 14% in pts with time from last InO dose to HSCT of 1, 1.1-1.6, 1.7-4, and ≥ 3 mo. 204 pts with ALL were included in multivariate analyses; Karnofsky score <90 or unknown (vs 90-100) and dual alkylators (compared by MAC/no dual alkylators and RIC/non-MAC) were significant negative prognostic factors for NRM at 18 mo. Dual alkylators were the only significant negative prognostic factor for VOD at 100d (compared by MAC/no dual alkylators and RIC/non-MAC). **Discussion:** In this real-world population of adults with ALL who received InO before HSCT, including heavily

pretreated pts, 18-mo OS was 54% and 18-mo NRM was 22%. Common AEs post-HSCT were bacterial infection, viral infection, and acute GVHD. **Conclusions:** VOD incidence was consistent with previous reports and dual alkylators should be avoided, when possible, in this subset of pts. Pts receiving these regimens should be considered for clinical trials testing novel prophylactic treatments for post-HSCT endothelial dysfunction syndromes, such as VOD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.517>

AVALIAÇÃO DE VIABILIDADE DE DETECÇÃO DE DRM EM LLA-B POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA INDEPENDENTE DE CD19

R Pacca ^a, LO Marani ^{a,b}, LFB Catto ^a, TE Gonçalves ^a, JL Schiavinato ^a, PS Scheucher ^a, CAB Garcia ^a, MIA Madeira ^a, DV Clé ^{a,b}, LL Figueiredo-Pontes ^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia de células linfóides imaturas T ou B, sendo a segunda leucemia aguda mais comum no adulto. Acomete cerca de 1 a 5 /100.000 indivíduos por ano nos Estados Unidos e cerca de 66% dos casos são LLA-B. O tratamento da LLA-B consiste em quimio/imunoterapia de alta intensidade, com objetivo primário de restaurar a hematopoese normal. A monitorização de remissão de doença (Doença Residual Mensurável - DRM) é realizada em diferentes etapas do tratamento por citometria de fluxo multiparamétrica (CFMP), sendo a técnica eficaz na detecção de clones leucêmicos pós-tratamento com quimioterapia de alta intensidade. Para pacientes recaídos/refratários a terapia de resgate mais indicada consiste em imunoterapia com agentes específicos, chamados de terapias-alvo (ex: anti-CD3 + anti-CD19 -Blinatumomabe, anti-CD22 -Inotuzumabe + Ozogamicin), e a terapia com células T geneticamente modificadas - CAR-T (do inglês, Chimeric antigen receptor T Cell). Com o surgimento de tais tratamentos surge também a demanda por padronização da monitorização de DRM nos pacientes, visto que terapia pode resultar em perda de expressão de marcadores, o que inviabiliza a análise pelos métodos anteriormente padronizados, enfatizando a possibilidade de recaídas com clones emergentes negativos para a expressão de CD19, por exemplo. Assim, foi objetivo do presente estudo determinar a viabilidade de implantação de novo protocolo para detecção de DRM com base em seleção alternativa de antígenos de células B para pacientes submetidos à terapia convencional ou anti-CD19 por CFMP. Foram analisadas as medulas

ósseas de 2 doadores saudáveis, e 2 pacientes LLA-B tratados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - FMRP-USP, sendo um submetido à terapia HyperCVAD e 1 paciente refratário, tratado com CAR-T anti-CD19. As amostras foram preparadas de acordo com protocolo Euroflow e avaliadas quanto à expressão dos marcadores (CD45, CD34, CD38, CD81, CD10, CD20, CD19, CD22, CD24, CD66b, CD66c + CD123, CD73) por CFMP em citômetro BD Canto II e analisadas em software Infinicyt por dois observadores diferentes. Os resultados da análise DRM foram expressos como a porcentagem de células nucleadas viáveis que abrigam o fenótipo anormal, sendo a positividade definida quando igual ou maior do que 0,01%. No presente estudo de viabilidade a detecção de células B foi concordante entre os diferentes tubos, independente de marcação de CD19, não havendo diferença nas frequências observadas tanto para amostras de referência como no paciente analisado ($p=0,4478$, Kruskal-Wallis). Não foi observada diferença entre as frequências de células anormais detectadas pelos observadores ($p=0,4$, Kruskal Wallis) e nossos resultados demonstram reprodutibilidade entre as análises realizadas, com Correlação de Pearson calculada de 0,9995 (IC: 0,9949-0,999, $r^2=0,9989$). A análise de Bland-Altman demonstrou não haver divergência entre as metodologias utilizadas. Não houve diferença nas frequências obtidas dos fenótipos caracterizados como DRM+, independente da combinação de marcadores para a gate de células B (CD19xCD22, CD22xCD24, e CD24xCD66b) $p=0,667$, Friedman, $\alpha=0,05$). Em conclusão, nossos dados indicam que o monitoramento da DRM para pacientes com LLA-B tratados com imunoterapia anti-CD19 é possível por CFMP resultando em dados altamente concordantes. O desempenho do resultado preliminar exposto deve garantir resultados comparáveis ao serem avaliados em múltiplos centros, etapa em fase de planejamento, para garantir o avanço da padronização da resposta de DRM por CFMP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.518>

COMPLICAÇÕES DOS PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM TRATAMENTO PELO PROTOCOLO DO GRUPO DE ESTUDOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INFANTIL

BAAL Santos^a, EP Leite^b, JBMSRT Lima^a,
MERSB Maia^a, MO Silva^b, PIS Sousa^a,
ALM Rodrigues^{c,d}, TJ Marque-Salles^b

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

^b Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

^c Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^d Hospital Erastinho, Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) incide sobre a faixa etária pediátrica com elevada morbimortalidade e

taxas de cura subótimas. O protocolo do Grupo de Estudos de Leucemia Mieloide Aguda Infantil (GELMAI) propõe a redução da toxicidade do tratamento e de seus desfechos adversos durante a fase de indução. Este trabalho visa à análise dos efeitos colaterais apresentados pelos pacientes submetidos ao protocolo GELMAI, com ênfase na incidência de infecções e na toxicidade hepática, cardíaca e hematológica. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal do tipo série de casos dos pacientes menores de 18 anos, portadores de LMA, com diagnóstico confirmado entre julho de 2021 e julho de 2023, em tratamento pelo protocolo GELMAI no HUOC. Excluídos os pacientes com LMA associada a Síndrome de Down e com leucemia promielocítica. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 7 pacientes, com idade média de 14 anos ao diagnóstico. Foi evidenciada leucocitose em 57% dos pacientes, e o mielograma demonstrou em média 53% de infiltração blástica. O subtipo FAB mais prevalente foi o M2 (4/7), destes, t(8;21) estava presente em todos. Foram reportadas demais alterações citogenéticas: o cariótipo complexo, o rearranjo MLL e a trissomia do 8. A sobrevida global correspondeu a 5/7. Em relação às infecções, mais incidentes entre as 2ª e 3ª intensificações. As septicemias representam 43,7% do total de eventos infecciosos, bem como a causa de óbito de 1 paciente da amostra, cujo agente etiológico não foi definido. As infecções bacterianas assumiram maior prevalência (40% dos casos), comparando-se às infecções fúngicas (13,3%). Na amostra estudada, 1 paciente apresentou insuficiência cardíaca no momento do diagnóstico, apresentando Troponina I com valor de 1207,9 pg/mL; fração de ejeção de 38%, disfunção sistólica e diastólica moderadas de ventrículo esquerdo. Este paciente evoluiu com melhora clínica durante dois ciclos de indução do GELMAI. Quanto à hepatotoxicidade, ocorreu em 1 paciente, com hiperbilirrubinemia total acima de 10 vezes o valor de referência do serviço (1,2 mg/dL). Esse evento ocorreu durante a fase da 2ª intensificação, em uso de Citarabina e Etoposide, drogas com potencial hepatotóxico e, foi descartada etiologia viral. **Discussão:** Observou-se predominância de pacientes adolescentes, o que coincide com o segundo pico de incidência da LMA, atrelado a prognóstico mais reservado, devido a maiores índices de toxicidade ao tratamento. Os parâmetros citogenéticos e moleculares encontrados representaram amostra predominante de prognóstico inicial favorável. A prevalência do subtipo FAB-M2, que tem diferenciação maior em relação aos demais, justifica a média inferior ao descrito na literatura de infiltração blástica ao mielograma. Os eventos infecciosos e as toxicidades encontradas ocorreram dentro do previsto. Não houve mortalidade durante a etapa de indução, a qual atingia 45% com demais protocolos aplicados no HUOC. **Conclusão:** Desfechos adversos e toxicidades constituem preditores de menores taxas de sobrevida e de mortalidade precoce, sobretudo nos países em desenvolvimento. Desta maneira, o estudo visa colaborar à elaboração de uma rede de vigilância que previna as principais complicações advindas do tratamento da LMA pelo GELMAI, através da identificação dos fatores de risco e complicações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.519>