

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

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença heterogênea e agressiva com taxa de sobrevida global em 5 anos de 31,9% relatada em dados de registro norte-americano. A classificação da LMA pela Organização Mundial da Saúde, pela European Leukemia Net e pelo Consenso Internacional foi atualizada em 2022 para revisar critérios diagnósticos, estratificação de risco e diretrizes de tratamento. Estima-se que mais de 90% das LMAs possam ser classificadas com base em marcadores genético-moleculares, que podem estar associados a características clínico-patológicas distintas. No entanto, as principais diretrizes de caracterização e tratamento da LMA foram geradas a partir de grandes coortes de pacientes caucasianos. A população brasileira tem uma das constituições genéticas mais heterogêneas do mundo e, que podem influenciar nos perfis clínicos e genômicos da LMA. Neste estudo, analisamos retrospectivamente uma coorte histórica de adultos com LMA recém diagnosticados, atendidos no serviço de hematologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA), entre 2000-2023. O projeto encontra-se aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa. Foram obtidos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes por revisão de prontuário eletrônico e registros do Laboratório de Biologia Molecular. No total, 377 pacientes acima de 18 anos foram estudados. Dentre estes, 52 casos de leucemia promielocítica aguda (LPA) foram identificados por meio da detecção da translocação t(15;17)(q22;q21) ou por amplificação do gene de fusão PML::RARA. Na análise dos 325 pacientes com LMA não LPA foram identificados 111 (34%) casos de LMA de novo, 36 (11%) de LMA secundária a tratamento, 75 (23%) de LMA com alterações relacionadas a mielodisplasia, 11 (3,4%) de transformação de mielofibrose primária e 28,5% (92) dos casos não tiveram o status definido. A distribuição entre homens e mulheres foi equilibrada. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 53 anos, variando de 18 a 88 anos. Ao diagnóstico, a mediana de leucócitos foi de 27.465/ μ L (184-498.310), de plaquetas foi de 41.000/ μ L (1.000 - 753.000) e do percentual de blastos foi 65% (3% - 100%). Na avaliação citogenética, 49% (92/188) apresentaram cariótipo normal e 19,5% (37/188) apresentaram alterações citogenéticas de alto risco. Quanto aos genes de fusão, 7,5% (12/160) apresentaram RUNX1::RUNX1T1, 13,6% (22/162) CBFβ::MYH11 e nenhum paciente apresentou BCR::ABL. O perfil mutacional mostrou que 20% (17/85) dos pacientes apresentaram mutação em NPM1 e 30,8% (28/91) em FLT3-ITD, sendo oito pacientes duplo-mutados. O esquema de tratamento aplicado à maioria (67%, 172/255) dos pacientes foi de quimioterapia intensa conforme o protocolo 7+3, enquanto 20% (49/255) receberam esquemas de baixa intensidade. Do total de 281 pacientes com informação disponível, 45 foram submetidos a transplante alogênico de medula óssea. O tempo mediano de acompanhamento foi de 210 dias (0 - 6.409). A mediana de idade reportada nesta coorte foi menor do que em registros internacionais, no entanto, está de acordo com outros estudos brasileiros. Por outro lado, os dados laboratoriais e genéticos estão de acordo com dados de coortes internacionais. A compreensão das características genéticas e clínicas na população brasileira pode contribuir para o

entendimento da biologia da doença e para o manejo mais eficaz da LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.696>

RELATO DE CASO: AVALIAÇÃO GENÉTICA DE PACIENTE COM CASO REFRATÁRIO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B INFANTIL

GS Loureiro ^{a,b}, TC Barbosa ^c, M Villares ^c, ASCP Campos ^a, A Maiolino ^a, M Emerenciano ^c, P Horn ^d, ES Costa ^e, C Lage ^b

^a Serviço de Hematologia Clínica, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Serviço de Hematologia Clínica, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina e Serviço de Citometria, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda de precursores B (LLA-pB) é uma das neoplasias mais comuns na infância, representando cerca de 25% dos casos em crianças abaixo de 15 anos, com pico de incidência entre 2 e 3 anos. Mecanismos de reparo de DNA, como a Reparação por Excisão de Base (BER), a Reparação por Excisão de Nucleotídeo (NER) e a Recombinação Homóloga (HRR), são cruciais para manter a estabilidade do genoma. Alterações nesses mecanismos podem afetar negativamente a resposta ao tratamento e a sobrevivência. **Objetivo:** Relatar um caso de resistência à quimioterapia em um paciente pediátrico com LLA-pB, com foco nas alterações genéticas e moleculares, especialmente nos mecanismos de reparo de DNA. **Relato de caso:** Menino de 11 anos com astenia, palidez e dor abdominal, apresentando HB 4,5 g/dL, leucometria 4.500/mm³ e plaquetas 258.000/mm³. A imunofenotipagem da medula óssea revelou LLA-pB com 40% de células precursoras B leucêmicas, e a citogenética mostrou 46XY. Foi tratado com o protocolo BFM AEIOP 2013. A medula óssea permaneceu infiltrada no D15 (18% de blastos) e D33/TP1 (21% de blastos), e entrou em remissão morfológica no D78/TP2 (4% de blastos), detectados por citometria de fluxo (CF). Alcançou a primeira Doença Residual Mensurável (MRD) negativa (< 0,001%) após o bloco HR-II. Na avaliação pré-protocolo III, foi observada progressão com 3,2% de DRM, evoluindo rapidamente para 55% de blastos. O protocolo de recaída Flag-Ida foi realizado sem resposta. O tratamento

com anti-CD19 (Blinatumomab) por 28 dias também foi ineficaz, impossibilitando o transplante haploide, previamente agendado. O paciente faleceu em maio de 2020, 11 meses após o diagnóstico. Em análise genética retrospectiva, realizada a partir de material genético criopreservado, a técnica de MLPA revelou deleções nos genes IKZF1, CDKN2A, CDKN2B e PAX5, classificando o paciente como IKZF1^{plus} devido à ausência de deleção no gene ERG1. O sequenciamento dos genes de reparo de DNA APEX1, XRCC1, XPD, XPA, RAD51 e XRCC3 revelou 54 variantes, das quais 19 eram mutações raras com frequência populacional menor que 0,01. Polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) de reconhecida relevância clínica foram identificados nos genes APEX1 (Asp148Glu) e XRCC1 (Arg399Gln e Arg194Trp). **Discussão:** A presença de múltiplas variantes raras é considerado um indicativo de mutagenese elevada. Os genes APEX1 e XRCC1 estão envolvidos na via BER, e os SNPs são encontrados associados como fatores de pior prognóstico em diversas neoplasias. A via BER é fundamental na proteção do tecido hematopoiético, e defeitos nesta via podem afetar negativamente a resposta ao tratamento e a evolução da doença. A mutagenese aumentada pode ter contribuído para o surgimento de alterações secundárias, como o perfil IKZF1^{plus}. Estudos sobre o papel do reparo de DNA em neoplasias hematológicas são escassos, sem dados suficientes para uma correlação estatística conclusiva. **Conclusão:** Integrar análises genéticas com achados clínicos é essencial para otimizar o tratamento em pacientes com perfis genéticos complexos. Identificamos defeitos na via BER como potenciais moduladores da resposta terapêutica. Avaliar individualmente o reparo de DNA pode ajudar a entender como variações genéticas individuais influenciam a resposta clínica e assim melhorar a precisão do prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.697>

ESTUDO DE VIDA REAL COMPARANDO FLUDARABINA+ CITARABINA+ ANTRACICLINA COM E SEM VENETOCLAX, EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECIDIVADO/REFRATÁRIO, EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA NO BRASIL.

MBV Lima^a, EP Noronha^b, EQ Crusoe^a, MA Salvino^a, FSBF Chagas^a, GA Oliveira^a, SN Freitas^a, JFSD Carmo^a, LKN Canuto^a, LBD Santos^a

^a Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

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

Introdução: A combinação do inibidor de BCL-2, Venetoclax (VEN), com poliquimioterapia tem sido explorada no tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), especialmente em pacientes recidivados ou refratários (R/R). Estudos anteriores indicam que esquemas de Fludarabina, Citarabina e Antraciclino (FCA) combinados com VEN são promissores em termos de segurança e eficácia. Contudo, até o momento, não havia

estudos que comparassem diretamente essa combinação em uma população latino-americana. Este estudo retrospectivo visa avaliar a eficácia, a toxicidade e a resposta terapêutica da adição de VEN à poliquimioterapia em uma coorte de pacientes tratados em uma instituição pública no Brasil. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo em um único centro, envolvendo 24 pacientes que receberam o esquema FCA e 15 pacientes que receberam o esquema FCA acrescido de VEN para tratamento de LMA R/R. Todos os pacientes receberam profilaxia padrão, e a dose de VEN foi ajustada devido ao uso concomitante de inibidores moderados da CYP_{3A4}. Os grupos foram pareados para idade, sexo, classificação de risco, performance status, tipo de LMA (primária ou secundária), número de linhas terapêuticas prévias e status de resposta anterior ao resgate. **Resultados:** Em análise de intenção de tratamento foi observada taxa de remissão completa (RC) no grupo com VEN, de 70%, e no grupo sem VEN de 50%, enquanto a taxa de refratariedade foi de 30% no grupo com VEN e de 50% no grupo sem VEN ($p=0,43$). Não houve diferença na taxa de doença residual mínima negativa entre os grupos. A sobrevida livre de recaída (SLR) em 12 meses foi de 60% no grupo com VEN e 66,7% no grupo sem VEN ($p=0,859$), enquanto a sobrevida global (SG) em 12 meses foi de 55,6% e 48,7%, respectivamente ($p=0,716$). O tempo mediano para recuperação de neutrófilos foi de 20,5 dias no grupo com VEN e 22 dias no grupo sem VEN. Quanto a toxicidade apresentada e necessidade de suporte em unidade de terapia intensiva, não houve diferença entre os dois grupos avaliados. **Discussão:** Este estudo é pioneiro na análise da combinação de Venetoclax com poliquimioterapia em uma população latino-americana com LMA R/R. A adição de VEN ao esquema FCA mostrou-se eficaz, com taxas promissoras de resposta completa e um perfil de toxicidade manejável, os resultados são encorajadores e destacam a importância de explorar essa combinação em maior profundidade. Observa-se que a adição de VEN não prolongou o tempo de neutropenia, o que sugere possível perfil de segurança semelhante dos regimes. **Conclusão:** Estes achados sublinham a necessidade de estudos prospectivos, com maior número de casos para confirmar esses resultados e definir o melhor perfil de pacientes e a composição terapêutica mais eficaz para o tratamento da LMA R/R.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.698>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MONOCÍTICA FUSÃO CBF::MHY11 COM 4 RECIDIVAS, RELATO DE CASO

LZ Caputo^{a,b}, CE Gomes^b, DZ Caputo^a, RMA Passos^a, M Jorge^a, EX Souto^a, LLM Perobelli^a

^a Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Leucemia mieloide aguda (LMA) com inv(16)/t(16;16) resultando na transcrição de fusão CBF::MYH11,