

287

### OBATOCLAX REDUCES CELL VIABILITY OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS INDEPENDENTLY OF THEIR SENSITIVITY TO VENETOCLAX

K. Lima<sup>a,b</sup>, H.P. Vicari<sup>a</sup>, C. Hirakata<sup>a</sup>, J.A.E.G. Carlos<sup>a</sup>, J.C.L. Silva<sup>a</sup>, F. Traina<sup>c</sup>, L.L.F. Pontes<sup>c</sup>, L.V. Costa-Lotufo<sup>a</sup>, E.M. Rego<sup>b</sup>, J.A. Machado-Neto<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Investigação Médica em Hematologia Molecular (LIM-31), Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>c</sup> Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

**Objectives:** In acute myeloid leukemia (AML) therapy, venetoclax (ABT-199), a selective inhibitor of BCL2, has been introduced in clinical practice, presenting interesting results in unfavorable molecular markers or older AML patients when combined with epigenetic modulators. In a previous study, we characterized the sensitivity to venetoclax in four AML cellular models, being two sensitive models (MOLM13 and MV4-11), one intermediate response model (Kasumi 1), and one drug resistant model (OCI-AML3). Some molecular mechanisms involved in venetoclax resistance have been described in AML, including the overexpression of other antiapoptotic BCL2 family members (e.g. MCL1). In the present study, we characterized the effects of obatoclax, a pan BCL2 inhibitor, in those four leukemia cell lines with different levels of sensitivity to venetoclax. **Material and methods:** MOLM13, MV4-11 (both FLT3-ITD positive), Kasumi 1 [t(8;21), and KIT-mutated], and OCI-AML3 (NPM1- and DNMT3A-mutated) leukemia cell lines were used. Methylthiazolotetrazolium (MTT) assay was used to detect the 50% inhibiting concentration (IC50) upon exposure to increasing obatoclax concentrations (∅; 3; 10; 30; 100; 300, and 1000 nM) for 24, 48, and 72 hours. The data obtained from at least three independent experiments analyzed by linear regression for 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:** All AML cell lines presented a dose and time-sensitivity to obatoclax, displaying IC50 values in low nM range (MOLM13: 160, 6, and 4 nM; MV4-11: 46, 17, and 6 nM; Kasumi 1: 845, 329, and 8 nM; OCI-AML3: 382, 29, and 12 nM for 24, 48, and 72 hours of exposure to obatoclax, respectively, all p < 0.05 compared to vehicle-treated cells). **Discussion and conclusion:** Our results indicate that obatoclax reduces cell viability in AML cells, independently of their sensitivity to venetoclax, suggesting that pan-BCL2 inhibition by this drug may overcome intrinsic resistance in AML cellular models. These findings provide pharmacological tools



for direct additional investigation of molecular mechanisms involved in intrinsic resistance to venetoclax and highlighted obatoclax as a potential therapeutic option in this context. **Funding:** Supported by FAPESP, CAPES, and CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.289>

288

### PANCITOPENIA COMO QUADRO CLÍNICO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

G.D. Cavalcanti<sup>a,b,c</sup>, L.P. Leite<sup>a,b,c</sup>, L.R.P.S. Assunção<sup>a,b,c</sup>, A.M.E.S.S. Santos<sup>a,b,c</sup>, P.K.B. Bezerra<sup>a,b,c</sup>, A.F.C. Junior<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Central Coronel Pedro Germano, Natal, RN, Brasil

<sup>c</sup> Natal, RN, Brasil



**Introdução:** A leucemia mieloide aguda (LMA) é consequência de inúmeras alterações genéticas nas células precursoras hematopoiéticas comprometendo a linha mielóide de desenvolvimento celular. A proliferação das células precursoras com alterações genéticas e com menor capacidade de se diferenciar em células maduras, resulta em um grande número de blastos leucêmicos na medula óssea e no sangue periférico. Ocasionalmente, o crescimento de células neoplásicas provoca inúmeras alterações sistêmicas, sendo a pancitopenia o achado mais comum em pacientes com LMA. **Objetivo:** Relatar um caso de pancitopenia com diagnóstico de leucemia mieloide aguda com maturação (LMA M2). **Relato de caso:** PSR, 78 anos, sexo masculino. Em maio/2020 procurou atendimento por quadro de astenia, vertigem e emagrecimento, com histórico de anemia não investigada. Ao exame físico hipocrado, eupneico, afebril, sem massas ou hepatoesplenomegalia. Exames laboratoriais na admissão: Hemograma observou-se pancitopenia (1.800 leucócitos/ $\mu$ L, hemoglobina 4,4 g/dL, volume corpuscular médio 109,0 fL, 58.000 plaquetas/ $\mu$ L). Investigada anemia megaloblástica com marcadores anti célula parietal não reagente e endoscopia digestiva alta sem metaplasia e atrofia. Realizado mielograma que evidenciou medula óssea hiperclular para a idade, com 80% de celularidade geral, apresentando distúrbio maturacional de linhagens e aparente diminuição de megacariócitos, e presença de muitas formas blásticas. Feito imunofenotipagem com resultado compatível com leucemia mieloide aguda com diferencial (LMA-M2) positivado para os marcadores: antígenos mielóides e precursores CD13 (85%), CD117(46%), CD33 (90%), Anti-MPO(65%), CD65(75%), linfócitos T, NK e precursores CD3-/CD4+ (35%), antígenos eritrocitários CD71 (78%), CD23a (20%), resistência GpP (33%), BCRP (34%), Outros HLADR (80%), CD45 (-95%), com citoquímica blastos 100%, células blásticas com características mielóides, presença de precursores eritróides em quantidade regular. **Discussão:** A LMA é uma neoplasia na qual ocorre proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide na medula óssea. O diagnóstico é realizado, principalmente, através de mielograma com presença de blastos acima de 20% e Imunofenotipagem que consiste em um método laboratorial de diagnóstico real-

izado por meio de anticorpos monoclonais marcados, capazes de reconhecer epítomos específicos de antígenos celulares. O tratamento atual da LMA obedece principalmente aos seguintes critérios: precisa caracterização clínica e biológica, adequada e agressiva quimioterapia, intensa terapia de suporte e possível indicação precoce de transplante de medula óssea. Esse paciente seguiu o tratamento com ARA-C, obtendo remissão do quadro. **Conclusão:** Este relato de caso demonstra a importância do diagnóstico precoce da LMA do subtipo M2, sendo investigado a partir de hemograma com apresentação de pancitopenia, mielograma com mais de 60% de blasto e imunofenotipagem compatível com subtipo M2. Além da eficácia no tratamento quimioterápico com ARA-C, que proporcionou remissão total da doença, sem paciente necessitar de transplante de medula óssea.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.290>

289

#### PANORAMA DO ATENDIMENTO AMBULATORIAL E HOSPITALAR DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA NO BRASIL: UMA ANÁLISE QUANTITATIVA

N.F. Correa-Netto<sup>a</sup>, D.P. Martins<sup>a</sup>, N. Melo<sup>a</sup>, S.R. Loggetto<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Infantil Sabará, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** Estudos de base populacional sobre o tratamento da leucemia são escassos no Brasil. No entanto, estas informações são essenciais para o planejamento de políticas públicas que visem minimizar a morbimortalidade da doença na população brasileira. **Objetivo:** Avaliar o panorama do atendimento hospitalar e ambulatorial dos pacientes com leucemia no SUS, entre 2009 e 2018, de acordo com cada um dos subtipos e características dos pacientes. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, longitudinal, baseado em dados secundários do DATASUS (SIA/SUS e SIH/SUS). **Resultados:** 72.682 pacientes foram atendidos no ambiente ambulatorial durante o período analisado. Os atendimentos cresceram, em média, 4,8% ao ano (aa) (ExpB = 1,048, IC = 1,047-1,050). Os subtipos mais frequentes foram LMC (31% dos pacientes, 61% das APACs), LLA (31% dos pacientes, 22% das APACs) e LMA (22% dos pacientes e 7% das APACs). 44% dos pacientes tinham mais de 50 anos de idade, 32% estavam entre 20 e 29 anos, e 24% tinham de 0 a 19. Os procedimentos terapêuticos mais comuns foram: Quimioterapia da LMC em fase crônica- marcador positivo 1<sup>a</sup> linha (15% dos pacientes, 35% das APACs), Quimioterapia de câncer a infância/adolescência-1<sup>a</sup> linha (19% dos pacientes, 19% das APACs). No ambiente hospitalar foram atendidos 80.860 pacientes. Os atendimentos cresceram, em média, 3,4% aa (ExpB = 1,034, IC = 1,031-1,036). Os subtipos mais frequentes foram LLA (38% dos pacientes e 53% das AIHs), LMA (26% dos pacientes, 25% das AIHs) e outras leucemias não especificadas (14% dos pacientes e 8% das hospitalizações). 42% dos pacientes tinham de 0 a 19 anos, 33% tinham 50 anos ou mais e 25% estavam entre 20 e 49 anos.



Os procedimentos principais das AIHs, de maior frequência, foram: Internação para quimioterapia de leucemias agudas/crônicas agudizadas (23% dos pacientes, 33% das AIHs) e tratamento clínico de paciente oncológico (29% dos pacientes, 26% das AIHs). No período, 1.959 pacientes realizaram TCTH. O número de pacientes transplantados reduziu, em média, 6,7% ao ano (ExpB = 0,933, IC = 0,916-0,950). O TCTH alogênico de medula óssea aparentado foi o mais frequente (34% dos pacientes) e o TCTH alogênico de sangue periférico aparentado (25%). A LMA é o subtipo de leucemia mais frequente entre os pacientes que realizaram TCTH (52%), seguida pela LLA (29%). Entre 2009 e 2018, 16% das AIHs por leucemia evoluíram para óbito, mas a proporção de óbitos nas hospitalizações reduziu, em média, 1,3% ao ano (ExpB = 0,987, IC = 0,978-0,996). Dentre as hospitalizações para realização de TCTH, 9% delas evoluíram para óbito e a proporção de óbitos nas hospitalizações de TCTH reduziu, em média, 7,5% ao ano (ExpB = 0,925, IC = 0,885-0,967). **Discussão:** O número de pacientes atendidos, em ambos os níveis de atenção, cresceu no período analisado, o que pode ser reflexo do aumento da incidência de leucemias no período. **Conclusões:** Este estudo apresenta um panorama amplo do tratamento da leucemia no Brasil entre 2009 e 2018. Melhorias no tratamento da leucemia no período analisado podem justificar a redução da proporção de óbitos observadas nas internações, porém, a redução do número de transplantes é paradoxal ao aumento do número de casos observados, podendo isto significar que muitas melhorias ainda são necessárias na atenção aos pacientes leucêmicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.291>

290

#### PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS POR LEUCEMIA MIELOIDE E LINFOIDE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO ANO DE 2019

L.C. Bruno<sup>a</sup>, M.F.M. Soares<sup>a</sup>, C.G. Nunes<sup>a</sup>, R.M. Martins<sup>a</sup>, E.S.D.S. Lelis<sup>a</sup>, A.C.C.F.S. Melo<sup>a</sup>, M.V.C. Azevedo<sup>a</sup>, J.A.H. Soares<sup>a</sup>, I.D. Rêgo<sup>a</sup>, I.P. Silva<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, PI, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil

**Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico dos óbitos por leucemia mieloide e linfóide no Rio de Janeiro em 2019, a fim de comparar o padrão de mortalidade por leucemia no estado com a literatura. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo transversal, de abordagem quantitativa. Analisou-se o estado do Rio de Janeiro, através de dados disponibilizados pela vigilância epidemiológica do município, retirados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). A pesquisa não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, por ter sido baseada em dados secundários e de domínio público. Os números coletados foram referentes aos óbitos por leucemia mieloide e leucemia linfóide no ano de 2019, com a aplicação das seguintes variáveis: faixa etária, raça, escolaridade e sexo. Por fim, os resultados foram comparados aos da

