

(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 daundorubicina (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,

KB Pagnano^e, F Traina^a, EM Rego^f,
LL Figueiredo-Pontes^a

^a Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica

^b Divisão de Hematologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

^d Departamento de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^e Centro de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^f Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com inv(3)(q21.3q26-2) ou t(3;3)(q21.3;q26-2)/GATA2, MECOM(EVI1) recebe da Organização Mundial da Saúde classificação diferencial como um dos subtipos raros de LMA com anormalidades genéticas recorrentes e resulta em ativação do gene EVI1 e haploinsuficiência do GATA2. A superexpressão de EVI1 pode ocorrer em associação a outras anomalias citogenéticas sem a presença da típica inv(3)/t(3;3), sendo associada a mau prognóstico em ambas as condições. A caracterização citogenética e molecular no diagnóstico da LMA auxilia tanto na definição do prognóstico quanto na conduta terapêutica pós-consolidação. Úteis ao diagnóstico, a expressão de EVI1 por métodos moleculares não é investigada rotineiramente fora do contexto de estudos clínicos. Considerando a raridade e heterogeneidade citogenética destes casos de LMA, apresentamos dados de LMA com alterações 3q e/ou superexpressão de EVI1 de uma coorte de pacientes do estudo multicêntrico brasileiro de pacientes com LMA ICAML2015. **Objetivos:** Avaliar, desde o diagnóstico ao último desfecho clínico, os pacientes com LMA portadores de anormalidades 3q e/ou superexpressão EVI1. **Materiais e métodos:** Medula óssea de pacientes incluídos foram coletadas ao diagnóstico de LMA para pesquisa das mutações FLT3 e NPM1, rearranjos RUNX1::RUNX1T1 e CBFβ::MYH11 (RT-qPCR), análise de cariótipo por citogenética clássica e imunofenotipagem por citometria de fluxo multiparamétrica (CFM). Dados clínicos e laboratoriais foram analisados no diagnóstico e, após tratamento, foram avaliadas como desfecho: remissão completa (RC) após indução, Sobrevida Global (SG) e Livre de Eventos (SLE). Dentre os 568 pacientes triados entre novembro de 2016 a junho de 2022, 20 (3,52%) pacientes (19-65 anos, 10 homens) de 6 centros brasileiros apresentaram alterações citogenéticas do 3q e/ou a superexpressão de EVI1 (AML Profiler – SkylineTMArray) ao diagnóstico (5 de alto risco, 8 de risco intermediário e 7 com falha na estratificação completa devido à ausência de metáfases para análise). Dentre estes, 18 (90%) exibiram superexpressão de EVI1 independente do cariótipo. Quanto à doença residual mensurável (DRM) por CFM, apenas 2 pacientes tiveram seguimento pois a pesquisa de DRM no estudo clínico não foi realizada para pacientes considerados de risco adverso, sendo que um deles teve DRM ao

final da indução detectável e o outro negativa. As taxas de RC e RP foram 45% e 10%, respectivamente, sendo que 8 pacientes realizaram transplante de medula óssea. Três (15%) dos pacientes recaíram em algum ponto após RC, sendo que 12(60%) foram a óbito. Por fim, a SG detectada foi de 177 dias e a SLE de 288 dias. **Discussão/Conclusão:** Sabidamente um marcador de mau prognóstico, no presente trabalho, a superexpressão de EVI1 independente do cariótipo foi evidenciada em 3,52 % dos pacientes, mostrando que a pesquisa molecular pode contribuir para detectar esta alteração e revelar frequência superior à descrita para LMA com inv(3)/t(3;3) de 1-2%. A identificação dos níveis de expressão de EVI1 ainda é obtida de estudos retrospectivos, sendo que os achados deste estudo consistem em informação relevante e nova numa grande coorte brasileira de LMA. Os desfechos analisados confirmam a expectativa de prognóstico reservado para estes pacientes. Por outro lado, o reconhecimento da superexpressão de EVI1 por meio de metodologias de alta sensibilidade pode direcionar o tratamento e ser útil a novas abordagens terapêuticas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.254>

NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES BLÁSTICAS COM ACOMETIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO DE UMA DOENÇA RARA

PL Zenero, FS Azevedo, AMC Sousa,
MA Malacarne, ANR Abdo, EM Rego, V Rocha

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP,
Brasil

Objetivos: A neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (BPDCN) é uma malignidade hematológica rara e agressiva manifestando-se com lesões cutâneas com ou sem envolvimento da medula óssea e disseminação leucêmica. A incidência de infiltração do sistema nervoso central é em torno de 11%. O seu diagnóstico requer biópsia e avaliação morfológica, juntamente com imunofenotipagem com marcação de CD4, CD56, CD123, além de TCF4 e TCL. Mesmo aqueles com doença localizada têm curso agressivo e prognóstico desfavorável. Relatamos um caso de BPDCN com envolvimento de sistema nervoso central diagnosticada no HCFMUSP em 2022. **Material e métodos:** Coleta de dados de prontuário clínico e revisão de literatura. **Resultados:** Mulher, 77 anos, com história de surgimento de lesões cutâneas violáceas há dois anos do diagnóstico, com piora progressiva, evoluindo com alteração neurológica. À apresentação, o hemograma revelava citopenias com hemoglobina 7,9 g/dL, leucometria 6,75 mil/mm³ com 19,4% de blastos e plaquetometria 57 mil/mm³, análise de sangue periférico com células com núcleo excêntrico, cromatina frouxa e nucléolos visíveis com vacúolos no citoplasma. Realizada investigação diagnóstica com imunofenotipagem de sangue periférico positivo para CD4+, CD7, CD56, CD123+,, HLA-DR, compatível com leucemia de células dendríticas plasmocitóides blásticas. Em avaliação com PET-CT, identificadas múltiplas linfonodomegalias difusas, além de esplenomegalia e áreas de