

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

^c Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, UAB Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States

^d Laboratório de Investigação Médica (LIM31), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

^f Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^g Divisão de Hematologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^h Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brasil

ⁱ Clinical Immunology Service, Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido

^j Divisão de Hematologia e Hemoterapia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

O monitoramento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma estratégia de avaliação prognóstica para identificar Doença Residual Mensurável (DRM). Indica-se o estudo de DRM por métodos moleculares em casos com mutações NPM1 /translocações tipo *core-binding factor*; mas a citometria de fluxo multiparamétrica (CFMP) é aplicável a mais de 90% das LMAs e preditora do sucesso terapêutico. Diante da escassez no acesso a métodos moleculares em países em desenvolvimento, um protocolo de determinação de DRM na rotina laboratorial é uma necessidade não atendida. Objetivamos implantar um protocolo de DRM por CFMP para LMA e avaliá-lo quanto à sua eficiência e como fator prognóstico adicional à estratificação de risco clássica. Foram incluídos 191 pacientes com LMA *de novo* ou secundária à síndrome mielo-displásica, entre 18 e 65 anos (09/2015 a 02/2023), com remissão morfológica completa após tratamento com 1 ou 2 ciclos de indução (ciclo 1:3 dias de daunorrubicina 60 mg/m² e 7 dias de citarabina 200 mg/m²; ciclo 2:3 dias de daunorrubicina 60 mg/m² e 6 dias de citarabina 1 g/m² 2x/dia). Na Consolidação foi administrada no ciclo1:citarabina 1 g/m² 2x/dia, 6 dias e no ciclo2: idem 1 ou transplante de Medula Óssea (MO) autólogo com condicionamento BuCy. Os pacientes foram estratificados (ELN2017*-exceto mutações TP53 ou ASXL1) de acordo com cariótipo, testes moleculares e coleta de dados clínicos. As DRMs 1, 2 (Pós-indução) e 4 (Pós consolidação), foram avaliadas com: CD45, CD34, CD117, CD33, CD38, CD19, CD123, CD7, CD56, CD13, CD11b, CD14, CD64, CD300e, CD15, CD133 e HLA-DR. Utilizamos a abordagem de LAIPs e DfN, comparando dados de MO saudável e diagnóstico e sendo DRM+ a frequência de células em CD45⁺ ≥ 0,1% (mínimo 1 fenótipo anormal). Analisamos Sobrevida Global e Livre de

Recaída (SG e SLR) e Incidência Cumulativa de Recaída (ICR) - software R ($\alpha = 5\%$). Não foram encontradas associações entre DRM+ e idade, leucócitos, % de blastos, subtipo morfológico e alterações citogenéticas. Observou-se 21% de DRM+ na DRM1, 13% na DRM2 e 12,5 % na DRM4. Na DRM1, a frequência de DRM+ para pacientes de risco baixo, intermediário e alto foi: 46,5%, 33,4%, 20,1% e nas DRMs 2 e 4, 33,4%/ 38,9%/ 27,7% e 48,8%/ 48,8%/ 14,4%, respectivamente. Globalmente as DRMs foram definidas como LAIPs ou DfN em 72,3% e 27,7% das amostras. A expressão de CD56 foi a mais frequente (22%), seguida por alterações em CD34/CD13 (21%) e CD33 (17%). DRMs negativas foram mais frequentes em pacientes com NPM1^{mut} (DRM1, 69,7%) do que em FLT3-ITD (15,2%). A DRM+ após o 2º ciclo de Indução implicou em maior risco de óbito (HR = 1329 (IC;75,16-235022), $p = 0,002$), maior ICR (44,5% em 30 meses, $p = 0,033$) e menor SG (4,4 meses, $p = 0,018$) no risco intermediário. A detecção de DRM+ não se associou aos riscos favorável e alto. Nossos achados demonstram a padronização da DRM por CFMP em uma população brasileira com tratamento único reprodutível usando painel racional com número limitado de marcadores. A detecção de fenótipos ao diagnóstico (LAIP) é mais útil do que os fenótipos semelhantes a DfN, embora sua combinação tenha validade o tubo proposto como “consenso”, aplicável a todos os casos a despeito do fenótipo inicial. Em pacientes de risco intermediário, o resultado da DRM por CFMP se mostrou fator de risco independente para SG. Sendo este grupo correspondente à cerca 1/3 dos casos, comumente com cariótipo normal e desfechos variáveis, a identificação de fatores prognósticos adicionais e dinâmicos tem grande utilidade e pode guiar as decisões terapêuticas. Por fim, a identificação dos fenótipos de DRM definidos neste protocolo pode contribuir na busca por alvos terapêuticos para erradicação das células leucêmicas resistentes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.458>

CARACTERIZAÇÃO DOS EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS DA CEFALOCROMINA EM MODELOS CELULARES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

CSM Serra ^a, HP Vicari ^a, GC Lima ^a, K Lima ^b, MCD Nascimento ^b, EM Rego ^b, MJP Ferreira ^c, LV Cost-Lotufo ^a, JA Machad-Neto ^a

^a Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Botânica, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica maligna que se origina de mutações em células tronco hematopoieticas afetando os precursores da

linhagem linfoide. A taxa de refratariedade e de recaída em adultos com a doença aos tratamentos atuais ainda é alta, sendo assim que novas opções de tratamento ainda são necessárias. Com relação à terapia farmacológica, os produtos naturais fazem parte de um grupo importante no tratamento da LLA, tendo como exemplos consolidados os alcalóides da Vinca, a doxorubicina e a citarabina. A cefalocromina é um composto derivado da fermentação do fungo *Cosmopora vilior*, que apresenta atividade antiproliferativa e citotóxica por meio da parada do ciclo celular em células A549 (células de câncer de pulmão humano). Desta forma o presente estudo tem como objetivo investigar o potencial antineoplásico da cefalocromina em um amplo painel de linhagens celulares derivadas de LLA. **Métodos:** As linhagens celulares Jurkat, MOLT-4, CEM, NALM6, Namalwa, Daudi, Raji, SUP-B15 e REH foram expostas ao veículo e a concentrações crescentes de cefalocromina ou venetoclax (0.001 to 20 μM) por 72 h. O composto venetoclax, inibidor BCL2 foi utilizado como fármaco de referência. Posteriormente as células Jurkat, NALM6 e REH foram utilizadas em experimentos dependentes de concentração e tempo (24, 48, e 72 h). O ensaio *methylothiazoletrazolium* (MTT) foi realizado para determinar a viabilidade celular. A concentração inibitória de 50% (CI50) foi estabelecida por regressão linear e a análise estatística empregada foi ANOVA seguida de pós-teste de Bonferroni e correlação de Spearman utilizando o software GraphPad Prism. Os valores de $p < 0.05$ foram considerados significantes. **Resultados:** O tratamento com cefalocromina reduziu significativamente a viabilidade de todas as linhagens celulares derivadas LLA, de forma dependente de concentração. Os valores de CI50 para a cefalocromina ficaram dentro do intervalo de 1.3 a $>20 \mu\text{M}$ no tratamento por 72 h, e os do venetoclax de 0.003 a $18.8 \mu\text{M}$. Na análise de correlação, não houve associação entre os valores da CI50 dos compostos cefalocromina e venetoclax. ($r = -0.13$, $p = 0.74$), indicando ausência de resistência cruzada e sugerindo mecanismos de ação distintos entre os compostos. Além disso, ambos cefalocromina e venetoclax mostraram efeito tempo-dependente para a viabilidade celular ($p < 0.05$). **Conclusão:** Os resultados mostraram um potencial perfil citotóxico para a cefalocromina nos modelos celulares de LLA testados. Levando-se em conta o histórico de sucesso de compostos naturais na terapia de leucemias agudas, é de grande interesse estudos futuros para desvendar os mecanismos de ação da cefalocromina neste contexto. **Apoio:** FAPESP, CNPq and CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.459>

MORTALIDADE PRECOCE EM LEUCEMIAS AGUDAS: ANÁLISE DOS PACIENTES COM ATÉ 30 DIAS DE DIAGNÓSTICO

DS Medeiros^a, MHF Nascimento^a,
RDA Soares^a, MFLD Santos^b, ML Valadares^a,
EMS Paiva^a

^a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL),
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivos: Analisar a taxa de mortalidade precoce, neste estudo definiu como até 30 dias de diagnósticos de Leucemia Aguda, e a distribuição de acordo com a idade dos pacientes que residiam no Rio Grande do Norte. **Material e métodos:** O estudo possui abordagem quantitativa, prospectiva, descritiva e analítica. Incluindo pacientes de todas as idades, com diagnóstico de leucemia aguda no Rio Grande do Norte, entre setembro de 2020 a julho de 2023, acompanhados através do projeto de pesquisa “Análise clínica-epidemiológica dos portadores de doenças hematológicas”. Foram coletados os dados através de entrevista com os pacientes e prontuários e exames complementares nos hospitais do estado que tratam leucemia aguda. **Resultados:** A taxa de mortalidade de pacientes com até 30 dias de diagnóstico foi de 23,4%, 22 óbitos para um total de 94 casos registrados. Sendo que 54,5% desses óbitos estão entre 61 a 80 anos, 23,7% estão entre 41 e 60 anos, 18,2% estão entre 19 e 40 anos. Em relação ao tipo de leucemia aguda 81,8% dos óbitos está relacionado a Leucemia Mieloide Aguda não M3, 13,6% a Leucemia Linfóide Aguda B. Ademais, um dos principais fatores para definir o prognóstico, através do exame de citogenética, não foi possível de realizar em todos os pacientes, pois faltou a informação do exame, assim dos 22 pacientes apenas 4 fizeram, sendo 3 normais e 1 com $t(8;21)(q22;q22.1)$. **Discussão:** O prognóstico da doença, geralmente, é condicionado por fatores como idade e subtipo leucêmico. Entretanto, nesse caso o diagnóstico tardio e o tratamento de suporte inadequado podem ser fatores que alteram a taxa de sobrevida. Não obstante, observa-se que a maioria dos pacientes que foram a óbito até 30 dias de diagnóstico apresentam um fator de mau prognóstico, nesse caso ter acima de 60 anos. Pacientes idosos são, comumente, mais suscetíveis a infecções secundárias e têm uma pior resposta ao tratamento quando comparado aos mais jovens. Ademais, a necessidade de investigação diagnóstica aprimorada, especialmente no que se refere aos exames de citogenética para a correta classificação do subtipo leucêmico. A baixa proporção de pacientes que realizam esse tipo de exame sugere a importância de ampliar sua disponibilidade no sistema público de saúde e utilização, pois essa informação é crucial para definir abordagens terapêuticas mais precisas e eficazes. **Conclusão:** A elevada taxa de mortalidade precoce encontrada na amostra é preocupante e apontada para a possibilidade de que o diagnóstico tardio possa ser crucial para esse resultado. O atraso na detecção da doença pode resultar em perda de oportunidades terapêuticas e maior comprometimento do estado de saúde dos pacientes. É fundamental que ações sejam implementadas para a conscientização da população e capacitação dos profissionais de saúde, visando o diagnóstico precoce e o encaminhamento adequado dos pacientes suspeitos. Com esse intuito, é necessário a implementação de fluxos de atenção e encaminhamento e o fortalecimento da rede de cuidado e atenção à saúde integral para esses pacientes a fim de proporcionar o adequado acompanhamento. Por fim, chama-se a atenção a predominância de pacientes idosos entre os óbitos ocorridos até 30 dias após o diagnóstico. Essa constatação sugere que essa faixa etária