

via intravenosa em camundongos NSGS mostrou que o tratamento com SLIT2 (dosagem diária única; 7 dias) atrasou significativamente a leucemogênese e reduziu a carga tumoral in vivo. Camundongos tratados com SLIT2 exibiram aumento de sobrevida global e redução da infiltração de órgãos secundários em comparação com o grupo veículo. Juntos, nossos dados demonstram o papel da SLIT2 como uma proteína supressora de tumor na LMA, de modo que sua maior concentração no plasma da MO está associada a maior sobrevida. Demonstramos ainda, que a proteína SLIT2 apresenta efeitos citostáticos nas células da LMA, retardando a progressão da leucemia in vivo. Em conjunto, nossos dados destacam o potencial terapêutico da SLIT2 na LMA, especialmente em situações em que esquemas quimioterápicos intensivos não são uma opção.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.554>

EXPRESSION PROFILE OF MOLECULAR CIRCADIAN CLOCK GENES PREDICTS RISK STRATIFICATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

M Brandão, SCG Lima, DT Covas, LEB Souza

Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Objectives: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a complex and heterogeneous disease characterized by the blockage of blood cell maturation, leading to uncontrolled proliferation of immature malignant cells. Based on cytogenetic characteristics, AML can be classified into three prognostic groups: favorable, intermediate, and adverse. Recently, studies have revealed the importance of the molecular circadian clock, in cancer development, and progression. The main positive regulators of the molecular circadian clock are the dimers formed by BMAL1 and CLOCK transcription factors, which activate the expression of negative regulators (e.g. PERs, CRYs, RORs and REV-ERBs) that in turn inhibit the expression or transcriptional activity of BMAL1/CLOCK complexes. These clock proteins can also promote the transcription of several other “clock controlled genes” involved in diverse cellular processes. For example, clock genes regulate the expression of the cell cycle checkpoint protein p21^{CIP1}, control mitochondrial function, and modulate the activity of sensors of DNA damage, such as ATM. Thus, it is not surprising that disruption of the molecular clock has been associated with numerous metabolic disorders and cancer. Thus, the objective of this study was to interrogate whether the expression profile of core molecular circadian clock genes are associated with the cytogenetic prognostic categories in AML. **Materials and Methods:** This study used *in silico* analyses of data available on the R2 database: Genomics Analysis and Visualization Platform. The database of Acute Myeloid Leukemia deposited in 2015, “Tumor acute Myeloid Leukemia - TCGA - 173 - rsem - tcgars,” was selected. We evaluated the expression of 13

genes associated with the circadian clock: CLOCK, BMAL1, BMAL2, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, ROR α , ROR β , ROR γ , NR1D1, and NR1D2. The Anderson-Darling normality test was performed for all analyzed data. Gene expression was associated with cytogenetic prognostic classification was done using the Kruskal-Wallis test. Overall survival (event = death) was evaluated with Kaplan-Meier curves and log-rank test, according to the cytogenetic prognostic classification (favorable, intermediate, and adverse). **Results:** As a validation process, we confirmed that the intermediate and adverse risk groups showed lower overall survival ($p = 0.0011$) when compared to the favorable risk group. Notably, expression levels of BMAL1 ($p < 0.0001$), PER3 ($p = 0.0012$), and NR1D1 ($p = 0.0139$) revealed a significant association with a more unfavorable prognosis for AML. These findings indicate that high expression of these genes is related to a worse clinical outcome. The expression levels of remaining clock genes were not associated with risk groups defined by cytogenetic classification for AML. **Conclusions:** The results suggest that these three core clock genes (BMAL1, PER3 and NR1D1) are prognostic markers for AML, providing new perspectives for risk stratification and potential therapeutic targets.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.555>

TAXAS DE MORTALIDADE PRECOCE E SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

NS Lira, JP Resende, SDB Silva, EM Pitaluga, JAS Abdon, FB Queiroz, MP França, GC Pereira, NCS Misael, FD Xavier

Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: As leucemias agudas são neoplasias hematológicas que requerem tratamento imediato. São responsáveis por aproximadamente 20.000 diagnósticos de câncer e 10.000 mortes anualmente nos Estados Unidos e estão representadas principalmente pelas leucemias mieloides agudas (LMA), leucemias linfoides agudas (LLA) e leucemias agudas de linhagem ambígua. **Objetivos:** Descrever as taxas de mortalidade aos 30 dias e 60 dias e a sobrevida global (SG) dos pacientes diagnosticados com leucemia aguda no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HUB. **Materiais e métodos:** Estudo transversal, realizado a partir da avaliação dos diagnósticos de leucemias agudas realizados entre janeiro de 2019 e junho de 2023 no HUB. Foram analisados: data do diagnóstico, início do tratamento, último seguimento, óbito, idade, tipo de leucemia e resposta à indução de remissão em primeira linha. A análise estatística foi realizada utilizando Excel e software STATA. **Resultados:** Neste período, 59 pacientes foram diagnosticados com leucemia aguda, 7 foram excluídos (2 por diagnóstico *post mortem* com COVID-19 e necrose maciça de medula óssea e 5 por ainda não terem completado os primeiros 60 dias). A mediana de idade foi 46,7 anos (18 a 88 anos), 28,8% tinham mais de 60 anos. 31 pacientes (59,6%) eram LMA (não LPA), 7 (13,5%) eram Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), 6 (11,5%)

eram LLA B Ph-negativo (cromossomo Philadelphia), 2 (3,85%) eram LLA B Ph-positivo, 5 (9,6%) eram LLA T e 1 (1,9%) era leucemia de linhagem ambígua. Ocorreram 28 óbitos (53,8%). A principal causa de óbito nos primeiros 30 dias dos pacientes em tratamento foi infecção (63,6%). A mortalidade aos 30 dias do início do tratamento foi 22,4% e aos 60 dias, 28,6% (com exclusão de 3 pacientes que fizeram tratamento de suporte). Dos 11 óbitos aos 30 dias, que iniciaram tratamento, 63,6% foram por infecção. A mediana de SG foi de 12,2 meses (3,2 meses à não alcançada). A mediana de SG com “7+3” foi 10,9 meses. A mediana de SG com ARA-C subcutâneo foi não alcançada (3,7 meses a não alcançada). A mediana de SG com PETHEMA 2005 não foi alcançada. A mediana de SG com GMALL foi de 14,2 meses. A mediana de SG com GMALL + imatinibe não foi alcançada. **Discussão:** Um estudo realizado na Suíça, com pacientes com diagnóstico de LMA, mediana de idade de 67 anos (18 a 94 anos), encontrou mediana de SG de 6 meses e taxa de SG em 2 anos de 16%. É importante ressaltar que a LMA refratária primária pode ocorrer em 10% a 40% dos pacientes. Já no cenário brasileiro, um estudo com pacientes com LMA, mediana de idade de 54 anos (17 a 74 anos), encontrou mortalidade em 45 dias de 23,8%. Dentre os pacientes com LLA, um estudo brasileiro que avaliou pacientes tratados com protocolo GMALL (07/2003), com mediana de idade de 35 anos (16 a 71 anos), apresentou taxa de mortalidade precoce de 17% e encontrou mediana de SG de 17 meses. **Conclusão:** O presente estudo mostra que a prevalência de leucemias agudas e os desfechos encontrados no HUB são compatíveis com os dados da literatura. A mortalidade relacionada ao tratamento é um importante fator contribuidor para piores desfechos tanto na LMA quanto na LLA, particularmente em cenários de alto risco e de recaída. Mas é preciso tentar entender e diferenciar a proporção de eventos que estão relacionados ao tratamento e aqueles que acontecem em decorrência de progressão de doença/recaída.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.556>

RELATO DE CASO: PANCREATITE AGUDA RECIDIVANTE SECUNDÁRIA À PEG- ASPARAGINASE

TS Hahn^a, GCL Bellini^a, JF Knaach^a, EW Silva^a,
MFL Pezzi^a, AH Schuck^a, LV Calderan^a,
BK Losch^a, LM Lorenzini^a, ACF Segatto^b,
A Kittel^b, KCN Corbellini^b

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do
Sul, RS, Brasil

^b Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS,
Brasil

Introdução: A pancreatite medicamentosa é uma condição rara, sendo uma manifestação frequente relacionada aos quimioterápicos, entre eles, a PEG-asparaginase (PEG-ASP) é uma das principais drogas associadas, tanto na população pediátrica quanto adulta. **Objetivos:** Relatar um caso de pancreatite aguda grave secundária a PEG asparaginase durante o

tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA). **Relato de caso:** Menino, 7 anos, previamente hígido, encaminhado ao hospital terciário por febre, dor em membros inferiores, leucocitose, plaquetopenia e anemia, além do histórico de múltiplos episódios de infecções de vias aéreas superiores. Por suspeita de leucemia realizado imunofenotipagem de sangue periférico, a qual confirmou o diagnóstico de LLA tipo T. Ademais, identificou-se presença de blastos em líquor. Iniciou tratamento com o protocolo BFM 2009, evoluindo com pancreatite aguda grave associada ao uso de PEG-ASP no bloco anterior (cerca de 30 dias), corticoide (dexametasona) e citarabina durante o início do bloco HR3, com necessidade de manejo em unidade de terapia intensiva (UTI). Durante a internação, apresentou deficiência exócrina, evidenciado por esteatorreia auto-limitada. Após recuperação, paciente permaneceu com doença residual em medula óssea (MO), optado pela troca do protocolo para St Jude R15. O paciente evoluiu com melhora da insuficiência exócrina do pâncreas, recebendo novamente PEG-ASP, tendo nova agudização da pancreatite, além de cetoacidose diabética, está provavelmente pelo uso de corticoide em altas doses. Atualmente, o paciente encontra-se em fase de manutenção com doença em remissão, sendo contraindicado o uso da PEG-ASP, enquanto aguarda transplante de medula óssea alogênico. **Discussão:** A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a malignidade mais comum na população pediátrica, representando cerca de 75% dos casos nesta população. O avanço das terapêuticas promoveu o aumento da sobrevida global para 80% a 90%. A asparaginase foi essencial nesta evolução, porém está associada a diferentes toxicidades, como: hipersensibilidade, hiperglicemia, distúrbios da coagulação, neurotoxicidade, hepatotoxicidade e a pancreatite aguda. A incidência de pancreatite aguda associada a asparaginase é cerca de 2 a 18% dos pacientes com LLA, podendo surgir de 1 a 71 dias após o uso dessa medicação. Destes, somente 5 a 10% apresentam quadro de pancreatite grave, com até 17% risco de reincidência após novas exposições. A apresentação do quadro é deveras variável, podendo ocorrer alterações laboratoriais assintomáticas até Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Estes quadros podem cursar com complicações como pseudocisto, necrose e até coleções. O tratamento possui objetivo de dar suporte, consistindo em jejum e analgesia até melhora do quadro. Quanto a continuidade da droga, na população adulta a droga se torna contraindicada após o episódio de pancreatite sintomática, já na pediátrica, é uma contraindicação relativa, devendo ser considerado risco de novos episódios e a necessidade de permanecer usando PEG-ASP. **Conclusão:** Atualmente os estudos referentes a pancreatite aguda por PEG-ASP indicam a presença de uma predisposição genética para a ocorrência da complicação, bem como a sua severidade. Todavia, ainda é necessário maior investigação quanto tais polimorfismos e a sua aplicabilidade clínica, podendo ser utilizado para os casos como o relatado, auxiliando na decisão de contraindicar a droga ou permanecer com seu uso.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.557>