

realizado o TCTH saudáveis que irão reconstituir a medula óssea. O enxerto alogênico de células tronco hematopoéticas apresenta sucesso quando ocorre a proliferação dessas células no hospedeiro permanentemente, e o novo sistema imune deve tolerar os tecidos do receptor. Em contrapartida nesta categoria de doação pode ocorrer a doença do enxerto contra o hospedeiro, e cada incompatibilidade entre o receptor e a medula do doador é capaz de reduzir a sobrevida do paciente. Embora na última década, a utilização dos transplantes vem demonstrando bons resultados, bom prognóstico e aumento da sobrevida dos pacientes, principalmente entre indivíduos jovens. **Discussão:** As leucemias são neoplasias que se caracterizam pelo acúmulo de células imaturas tanto no sangue periférico quanto na medula óssea. A LMA neoplasias que apresenta características em comum, dentre estas o um erro na maturação no blasto. Os avanços científicos permitiram aprimoramento na classificação dos tumores e, também, no desenvolvimento de terapias mais eficientes para o tratamento das leucemias. O TCTH apresenta baixos índices de óbitos e elevado aumento na sobrevida dos pacientes, proporcionando, inclusive, melhora na qualidade de vida. **Conclusão:** Quanto maior for a compatibilidade maior é a sobrevida do paciente no TCTH, ademais para esta neoplasia hematológica malignas demonstra-se eficiente entre indivíduos com idade ≥ 70 anos. O processo de reconstrução da medula óssea é um processo lento, existindo a possibilidade de possíveis infecções, contudo quando são aplicadas as profilaxias de forma correta as probabilidades do paciente apresentar complicações são baixas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.313>

312

TRATAMENTO COM MIMETIZADOR DE WNT5A REDUZ ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO, PROLIFERAÇÃO, QUIMIOTAXIA, E AUTOGAFIA EM CÉLULAS LEUCÊMICAS

M.L.P. Bueno, F.M. Roversi, S.T.O. Saad

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

Introdução: A família WNT (*wingless-type* MMTV integration site, em inglês) é composta por glicoproteínas secretadas por células estromais que ativam seus receptores nas células hematopoéticas. Essas proteínas têm expressão desregulada em neoplasias hematológicas e associação com a progressão dessas doenças. A subexpressão do membro WNT5a está relacionada com a progressão da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), associando-se a um pior prognóstico. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do tratamento de células leucêmicas com um composto que mimetiza a proteína WNT5a (Foxy-5). **Materiais e métodos:** Linhagens mieloides leucêmicas (HL-60, U937, THP1, K562, KG1) foram tratadas com diferentes concentrações do composto Foxy-5 (gentilmente cedido pela WNT Research) por 24, 48 e 72 horas para análise da viabilidade celular através do reagente MTT e leitura por Elisa. A apoptose, espécies reativas de oxigênio (EROs) e autofagia foram analisadas por citometria de fluxo através de marcação, respectivamente, com anexina

V, DFCHA e laranja de acridina após 72 horas. A quimiotaxia foi avaliada por ensaio de Transwell, usando a citocina CXCL12 como quimioatrato. A polimerização de actina foi avaliada após estímulo com CXCL12 por citometria de fluxo com marcação com Faloidina. Ensaios de cocultura foram realizados adicionando-se as linhagens leucêmicas sobre uma monocamada de células estromais HS5, seguido de tratamento (ou não) com Foxy-5 por 72 horas. **Resultados:** Após 72h, o tratamento com Foxy-5 reduziu significativamente a produção de EROs nas células leucêmicas, sendo 46,6% e 48,2% na U937, 10,5% e 47,1% na HL-60, 19,4% e 20,6% na THP1, 16,3% e 34,9% na KG1a e 0,1% e 19,0% na K562 para o tratamento com Foxy-5, respectivamente, nas concentrações de 50 e 100 μ M ($p < 0,05$). O tratamento com Foxy-5 também reduziu a quimiotaxia das células leucêmicas ao estímulo CXCL12, sendo 27,9% na U937, 42,5% na HL-60, 82,4% na THP1, 45,1% na K562, ($p < 0,05$), e a polimerização de actina, sendo 30,8% na U937, 29,1% na THP1, 23,9% na K562, usando uma concentração de 100 μ M de Foxy-5 ($p < 0,05$). Houve também diminuição na proliferação celular, sendo 41,0% na U937, 18,0% na HL-60, 36,0% na THP1 e 68,0% na K562, após tratamento com Foxy-5 na concentração de 100 μ M ($p < 0,05$). Nos ensaios de monocultura não houve modulação de autofagia, apoptose ou viabilidade celular. Entretanto, os ensaios de cocultura mostraram redução na formação de vesículas ácidas, sendo 27,8% na U937, 35,9% na HL-60, 16,4% na KG1a e 38,8% na K562, após tratamento com Foxy-5 na concentração de 100 μ M ($p < 0,05$). **Discussão e conclusão:** O tratamento *in vitro* com Foxy-5 foi capaz de reduzir a produção de EROs, proliferação e quimiotaxia de células leucêmicas. Pacientes com LMA apresentam níveis elevados de EROs, criando um ambiente de hipóxia e ativando uma cascata de reações críticas para a proliferação e a migração de células leucêmicas, contribuindo com a progressão dessa neoplasia. Interessantemente, nos ensaios de cocultura de células leucêmicas com células estromais, o tratamento com Foxy-5 foi eficaz em reduzir a autofagia das células leucêmicas, evento relacionado a produção de EROs. O composto Foxy-5, ao restaurar os níveis de WNT5a, demonstrou ser um importante fator modulador de processos biológicos relacionados a progressão da LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.314>

313

TRICOSPORONOSE ARTICULAR COMO COMPLICAÇÃO INFECCIOSA EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

G.M. Santos, R.S. Szor, M.J. Atanazio, W.F.S. Junior, E.D.R.P. Velloso, E.M. Rego

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
(ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP),
São Paulo, SP, Brasil

O tratamento de indução da LMA, por causar neutropenia prolongada, é fator de risco para desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas. A despeito do emprego de profilaxia antimicrobiana, neutropenia febril é frequentemente observada. Dentre as infecções fúngicas invasivas,

Aspergillus sp representa o agente mais comum, entretanto, outras espécies de fungos podem causar infecção no contexto de imunossupressão. Relatamos o caso de um paciente com infecção fúngica disseminada por agente incomum durante tratamento de indução de LMA. Masculino, 63 anos, admitido para tratamento de indução de LMA com esquema "7+3". Tinha diagnóstico prévio de síndrome mielodisplásica hipoplásica tratada inicialmente com timoglobulina e ciclosporina e, após progressão com aumento de blastos, com azacitidina por 6 ciclos. Após início da quimioterapia, desenvolveu neutropenia febril associada a infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus oralis* tratada com meropenem e vancomicina. A tomografia de tórax, de rastreo, evidenciou 2 nódulos pulmonares sugestivos de infecção fúngica invasiva, sendo associada anfotericina B. Evoluiu afebril e 2 dias após apresentou artrite em joelho esquerdo e primeiro pododáctilo direito. Realizada artrocentese e líquido sinovial mostrou-se levemente turvo, com celularidade total de 1460 células e 87% de polimorfonucleares. Cultura do líquido demonstrou crescimento de *Trichosporon asahii* (*T. asahii*). Associado voriconazol ao esquema e iniciado filgrastim pelo contexto de infecção fúngica invasiva disseminada. No D13 do tratamento, paciente apresentou recuperação neutrofílica, associada a melhora clínica e laboratorial, porém tomografias de controle mostraram persistência dos nódulos pulmonares. Reavaliação medular no D36 demonstrava ausência de blastos, mantendo anemia e plaquetopenia com necessidade transfusional. Mantido tratamento ambulatorial com voriconazol e suspensão anfotericina. A tricosporonose é causa rara de infecção invasiva em humanos, sendo o *T. asahii* o agente mais comum na forma sistêmica. A doença invasiva na forma disseminada é mais comum em pacientes neutropênicos com neoplasia hematológica de base. Pode se manifestar com envolvimento pulmonar, cardíaco, renal, cutâneo e de sistema nervoso central. O diagnóstico é realizado a partir de evidência microbiológica ou histopatológica. O tratamento de escolha é a combinação de voriconazol e anfotericina B, podendo-se manter somente o primeiro após controle inicial da infecção. Porém, para a resolução do quadro, a reversão da neutropenia e do estado de imunossupressão são imprescindíveis. O caso relatado ilustra a importância do diagnóstico diferencial na persistência de febre em paciente neutropênico, principalmente se já em uso de antimicrobianos de amplo espectro. A investigação microbiológica sempre deve ser tentada, mesmo que o tratamento empírico seja iniciado. A ocorrência de infecções fúngicas invasivas, mesmo por espécies menos comuns, deve ser sempre pensada e afastada. Neste caso, as terapias prévias e a neutropenia prolongada pela falência medular de base podem ter contribuído para a complicação infecciosa observada. Medidas para reduzir e, idealmente, reverter o estado imunossupressor de base devem ser tomadas em associação a instituição de terapia antifúngica para o sucesso do tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.315>

314

TYROSINE KINASE INHIBITORS PLUS HYPER-CVAD FOR THE FRONTLINE TREATMENT OF PATIENTS WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA



R.D. Portugal, M.M. Loureiro, F. Machado, F. Santana, K. Urango, A. Moreno

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Background: Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) has a dismal prognosis if treated with chemotherapy alone. High complete remissions (CR) rates in response to tyrosine kinase inhibitors (TKI) in combination with chemotherapy have been reported. The combination of TKI with Hyper-CVAD (fractionated cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dexamethasone, alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) showed encouraging results at the MD Anderson Cancer Center (MDACC). However, results obtained with the same regimen might vary somewhat depending on the center experience and exclusion criteria. **Aims:** Evaluate the results of Hyper-CVAD plus tyrosine kinase inhibitors (TKI) in adult patients with Ph+ ALL. **Methods:** In this retrospective study, we evaluated the results of the Hyper-CVAD combined with TKI in patients with newly diagnosed Ph+ ALL. The planned chemotherapy regimen consisted of a dose-intensive phase of eight cycles of Hyper-CVAD alternating with high-dose methotrexate with cytarabine (HD MTX-Ara-C) therapy, flowed by a two-year maintenance phase for those patients not undergoing to marrow transplant. TKI was started as soon as results of karyotype or BCR-ABL fusion transcript were available. Imatinib 400 mg/day or dasatinib 100 mg/day was administered in the first 14 days of each chemotherapy cycle. **Results:** In total, 12 patients were treated with Hyper-CVAD plus TKI between 2007 and 2019. The male/female ratio was 1:1, the median age of the patients was 39 years (range 20-63 years), and 2 patients (17%) were $\geq$ age 60 years. Nine cases expressed CD10 (75%) but only one third were CD20+ (4 cases). Karyotype confirmed t(9;22) in 7 cases and polymerase chain reaction for BCR/ABL transcripts in 10 cases. Additional abnormalities were detected in 3 cases: trisomy 21, complex karyotype and deletion of IKZF1. Imatinib was used in frontline in 11 cases and dasatinib in one. No patients died during the induction chemotherapy. The median number of Hyper-CVAD cycles was 6 and 3 patients received all eight planned cycles. Of note, long term survival (7 years) was observed in one patient after only 2 intensive courses. Four patients underwent allogeneic stem cell transplantation: two in first complete remission and two after disease relapse. One patient died in first complete remission after complications related to bone marrow transplantation. The median follow-up time was 52 months and at the present moment 9 patients are alive (median overall survival not reached). The median event free survival was 53 months and 6 (50%) without previous relapse. **Summary/Conclusion:** In this study we observed that a high response rate can be achieved in predominantly young adults with Ph+ ALL treated with the Hyper-CVAD plus