

TOCOTRIENOL DEMONSTRA POTENTE ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA NO MICROAMBIENTE TUMORAL

MLP Bueno^a, I Santos^a, NG Amôr^a,
ADS Santos^a, A Bastos^a, KP Ferro^a, STO Saad^a,
FM Roversi^{a,b}

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

^b Department of Surgery, Emory University,
Atlanta, United States

Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença sistêmica que continua sendo um grave problema médico em todo o mundo. O acúmulo de células leucêmicas na medula óssea, leva a supressão da hematopoiese normal e promove processos inflamatórios que despertam células-tronco hematopoéticas quiescentes que proliferam, se diferenciam e geram uma resposta imune desregulada que pode contribuir para a resistência à terapia. Nesse cenário, regular a inflamação pode ser uma estratégia para melhorar as respostas antitumorais. Assim, buscamos compreender o papel dos macrófagos derivados de monócitos no microambiente tumoral da medula óssea (TME) e sua contribuição para a progressão da leucemia, avaliando os efeitos de um composto de tocotrienol derivado da semente de urucum (New Max), uma isoforma da vitamina E. **Métodos:** Monócitos de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) de doadores saudáveis foram isolados de buffy coats. Para ensaios de polarização de macrófagos derivados de monócitos (MDMs), os monócitos foram estimulados com GM-CSF/LPS/INF γ ou M-CSF/IL-4 para M1/M2. Células leucêmicas foram adicionadas a uma monocamada de monócitos/macrófagos. Camundongos BALB/c receberam uma única injeção intraperitoneal de LPS para estimular um choque inflamatório e foram tratados com tocotrienol. Análises foram analisadas por citometria de fluxo. **Resultados:** A análise in vitro mostrou aumento de monócitos clássicos após o tratamento com tocotrienol. Os monócitos tratados com tocotrienol levaram a um aumento da apoptose nas células leucêmicas, sem alterar o microambiente normal. A análise revelou uma população menor de M2-MDMs (HLA-DR-CD206+) e aumento da população de M1-MDMs (HLA-DR+CD80+) ($p < 0,0007$) em MDMs tratados com tocotrienol. Apoptose de células leucêmicas foi aumentada em coculturas com MDMs tratados com tocotrienol ($p < 0,0001$). Observou-se aumento da frequência de macrófagos M1 (CD11b+F4/80+CD80+) e diminuição da população M2 (CD11b+F4/80+CD206+) em camundongos tratados com tocotrienol. **Conclusão:** O tocotrienol foi capaz de ativar o fenótipo de morte de monócitos contra células leucêmicas, sem alterar a sobrevivência de monócitos normais, além de ter aumentado a imunidade antitumoral in vitro e in vivo, promovendo a polarização do macrófago M1 e reduzindo o estresse inflamatório com uma ação significativa no TME. Nossos resultados destacam um papel importante do tocotrienol derivado da semente de urucum contra neoplasias hematológicas por meio de uma ação imunológica, sugerindo novos caminhos para estudos futuros. **Suporte:** FAPESP

2017/21801-2, 2019/25247-5, 2021/05320-0; CNPq303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.489>

NEXT GENERATION SEQUENCING AND CYTOGENETICS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA - THERAPEUTIC AND PROGNOSTIC IMPACT: A RETROSPECTIVE COHORT FROM A PRIVATE CENTRE OF REFERENCE IN LATIN AMERICA

FGB Chaves, JD Rocha, LJ Arcuri,
PV Campregher, FPS Santos, JZMD Nascimento,
TS Datoguia, AID Ennes, EC Chapchap,
N Hamerschlag

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo,
Brazil

Introduction: Acute Myeloid Leukemia (AML) is a prevalent and severe hematological disorder. Emergence of Next-Generation Sequencing (NGS) and karyotyping, has demonstrated associations between chromosomal abnormalities and mutations with worse treatment response and mortality in AML. Despite its evident importance in AML, application of these diagnostic methods poses new challenges. In Latin America, particularly, there is a clear limitation of data and studies regarding molecular and cytogenetic analysis in AML patients. **Objectives:** Provide an in-depth evaluation of the application of NGS and cytogenetic analysis in AML, identifying the impact of somatic mutations on AML morbimortality based on the experience of a reference center in Latin America. **Methods:** This is a retrospective, non-interventional cohort performed in Brazilian Hospital Albert Einstein. Inclusion criteria were adult patients diagnosed with AML between May 2017 and August 2022, who underwent myeloid panel testing through NGS and cytogenetic evaluation at diagnosis. Independent variables analyzed were age, gender, ELN 2022 prognostic risk, indication of bone marrow transplantation and molecular and cytogenetic risk at diagnosis. High cytogenetic risk was defined by the presence of at least one of the high-risk karyotype abnormalities described in ELN 2022 and high-risk NGS was defined by mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, TP53 or FLT3. The primary outcomes evaluated were overall survival (OS) and progression-free-survival (PFS). Secondary outcomes were disease relapse and non-relapse-related mortality (NRM). **Results:** 64 patients were included in the study with a mean age of 62,7 years. 42 (65,6%) patients presented standard-risk karyotype, whereas high-risk karyotype was found in 22 (34,4%) patients. 73,4% individuals presented high-risk NGS mutations, with higher prevalence of rearrangements in RUNX1 (20,1%), FLT3 (18,7%) and TP53 (15,6%). After a median follow-up of 26 months, estimated OS was 73% in 1 year and 54% in 2 years. 1 and 2 years PFS was 63% and 45%, respectively. 11% relapsed after 1 year and 27% after 2 years. NRM was 25% and 28% after 1 and 2 years, respectively. High-risk karyotype was associated with a significant reduction in overall survival (hazard ratio [HR] 2,27, 95% CI 1,09–4,70; $p = 0,028$)

and progression-free-survival (HR 2,15, CI 1,23–4,11). There was no significant association between high molecular risk by NGS and OS (HR 1.45, 0.59-3.58) or PFS (HR 1.43, CI 0.65-3.13). Progressive age has discreetly impacted in OS (HR 1,05, CI 1,02-1,08), PFS (HR 1,03CI 1-1,05) and NRM (HR 1,06, CI 1,02-1,11; $p=0,002$). No differences in outcomes were found between sex, ELN 2022 risk groups, and treatment with bone marrow transplantation. **Conclusions:** NGS and cytogenetic analysis have improved precision in prognosis prediction of AML patients of each patient, allowing safe implementation of appropriate individualized therapy. This study showed association between high-risk cytogenetics and worse prognosis in AML, but no association was observed between molecular risk and AML morbimortality. Further studies with a bigger population and longer follow-up should be conducted in order to better clarify and delve deeper into the results reported in this cohort.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.490>

DESENVOLVIMENTO DE ÍNDICE PROGNÓSTICO PARA PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA NA REALIDADE NACIONAL

EC Chapchap^a, AL Oliveira^a, MEAJ Cavalho^b,
PEM Flores^b, VAQ Mauad^c, D Borducchi^c,
FR Kerbaux^b, N Hamerschlak^a

^a Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^c Centro de Estudos e Pesquisa em Hematologia e Oncologia (CEPHO), Hospital Estadual Mario Covas, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

A Leucemia linfoblástica aguda (LLA) está associada a menor sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP) em adultos devido a múltiplos fatores de risco e menor tolerância aos protocolos de quimioterapia. A estratificação prognóstica influencia a escolha terapêutica, incluindo a indicação do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (alo-TCTH). Com objetivo de determinar um índice prognóstico integrando os fatores de risco para sobrevida em LLA, foi realizada análise multicêntrica aplicando escore prognóstico estabelecido internacionalmente. **Material e métodos:** Estudo multicêntrico, retrospectivo, com revisão de 115 prontuários de adultos com LLA, incluindo variáveis de risco: idade, leucometria, classificação citogenética, DRM, alo-TCTH, desfechos clínicos e seguimento. O índice prognóstico foi calculado individualmente e através de análise multivariada foram calculados os coeficientes odds ratio/ hazard ratio (HR/OR) com inclusão da idade e alo-TCTH. Posteriormente, os casos foram classificados em 3 categorias de risco prognóstico. Os métodos de regressão logística, modelo de Cox, Kaplan meier, logrank e regressão risco competitiva foram utilizados nas análises. **Resultados:** Dos 115 pacientes, 53,0% eram LLA-B;

21,7% LLA-T; 3,5% LLA-bifenotípica e 21,7% LLA-B Ph-positivo; média idade 41,6 anos; mediana leucometria 13.200/mm³; 19% com infiltração de sistema nervoso central; 38% citogenética de alto risco. Em relação ao tratamento, 56,4% (62/110) foram com protocolos inspirados pediatria, 21,8% não inspirados e 21,8% com inibidores de tirosina-quinase. Quanto a resposta, 44,1% (30/68) atingiram DRMneg pós indução e 65,6% (40/61) pós consolidação; 42% dos casos fizeram alo-TCTH em primeira remissão. Com mediana de seguimento de 1,7 anos, SG em 2 anos foi de 49% (95%IC 38-59%) e SLP de 41% (95%IC 30-51%). Incidências estimadas de recidiva e óbito por tratamento foram: 26% e 33%, respectivamente. Conforme índice prognóstico, pacientes foram estratificados em 3 grupos de risco, 26,7% (28/105) baixo, 34,3% intermediário e 39,0% alto. SLP 2 anos foi significativamente maior no grupo de baixo risco (68.2% - 95%IC 83.6-44.3%) em relação ao intermediário (46.8% - 95%IC 63.9-27.7%) e alto (20.9% - 95%IC 37.7-8.8%), $p: 0.0001$. Comparando tratamento, SLP 2 anos grupo tratado protocolos inspirados pediatria foi 45,4% versus outros 18,4%, $p < 0.001$. Nas categorias de risco intermediário e alto, SLP 2 anos no grupo alo-TCTH foi 52,4% (95%IC 71.8-33.4%) versus grupo quimioterapia: 13,9% (95%IC 32.1-3.2%), $p: 0,004$. **Discussão:** O índice de prognóstico modificado foi capaz de refinar a SLP esperada em cada categoria de risco, auxiliando no tratamento e indicação de alo-TCTH. Como limitações, trata-se de um estudo com amostra heterogênea, com centros de realidades distintas e seguimento relativamente curto. Os dados referentes a SLP no grupo alo-TCTH versus quimioterapia precisam ser interpretados com cautela, pois estão sujeitos a viés, uma vez o transplante seleciona um grupo mais favorável. É indicado validação em amostra maior e prospectivamente. **Conclusão:** A incorporação dos principais fatores de risco na LLA e o papel do alo-TCTH na realidade nacional, em um índice prognóstico para adultos pode estratificar de forma significativa a SLP dos pacientes em 3 categorias de risco e auxiliar na tomada de decisão clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.491>

COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN 2010, 2017 AND 2022 EUROPEAN LEUKEMIA NET RISK STRATIFICATION RESULTS IN PATIENTS WITH AML

FK Marques^a, SSS Araujo^b, AP Sabino^c

^a Pesquisa e Desenvolvimento, Grupo Pardini, Vespasiano, Brazil

^b Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

^c Hematologia, Faculdade de Farmácia (FAFAR), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogenous hematologic neoplasm characterized by recurrent cytogenetic and molecular abnormalities resulting in arrested differentiation and proliferation of immature hematopoietic precursors. Risk stratification in AML remains the principle in survival prognostication and treatment selection. Prognostication of AML