

EXPRESSÃO DE PODOPLANINA POR CITOMETRIA DE FLUXO IDENTIFICA COM PRECISÃO PACIENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AO DIAGNÓSTICO

CMA Saraiva, CRP Moraes, BKL Duarte, PM Campos, GB Oliveira, STO Saad, EV Paula

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Leucemia promielocítica aguda (LPA) é uma emergência que exige diagnóstico e tratamento imediatos. A suspeita se baseia na morfologia, podendo ser corroborada por imunofenotipagem, até que dados moleculares a confirmem. Embora citologia e imunofenotipagem sejam importantes, sua precisão é limitada por variação morfológica dos blastos e questões técnicas inerentes à citometria de fluxo. Nesse contexto, novos parâmetros que possam distinguir LPA das outras formas de leucemia mieloide aguda (LMA) conferem agilidade ao diagnóstico. Recentemente, Lavallée e cols. demonstraram expressão aberrante de podoplanina (PDPN) por blastos de LPA, com potencial uso como biomarcador. **Objetivos:** Validar de forma prospectiva e independente se expressão de PDPN em blastos medida por citometria de fluxo pode contribuir para diferenciar LPA de outras LMAs. Exploramos a associação de PDPN com dados clínicos e laboratoriais. **Material e métodos:** Incluídos pacientes consecutivos diagnosticados com LPA em nosso hospital de 2020 a 2023. Os critérios de exclusão foram instabilidade hemodinâmica ou recusa. A expressão de PDPN foi medida por citometria de fluxo com citômetro BD FACSCanto II™. Realizada análise de acordo com o EuroFlow, com painel que inclui CD45, CD33, CD34, MPO, CD117, CD13, HLA-DR, bem como anticorpo anti-PDPN (PE Anti-Human Podoplanin Antibody – Catalog #337004 - BioLegend). Linfócitos foram usados como controle interno negativo. Dados foram analisados com software Infinicyt™ e relatados como porcentagem de células PDPN+ e de acordo com a intensidade média de fluorescência (IMF). Pacientes com LMA diagnosticada no mesmo período, pareados por idade, gênero e número de blastos periféricos foram comparados. Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos do prontuário. Estudo aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa; todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito. **Resultados:** 19 pacientes com LPA confirmada foram comparados com 18 com LMA. Não houve diferença na hemoglobina ($p=0,72$), leucócitos ($p=0,14$) e sobrevida em 30 dias ($p=0,27$). A expressão de PDPN em blastos foi significativamente maior em LPA versus LMA não LPA, considerando-se porcentagem de células PDPN+ ou IMF. Como variável categórica, expressão de PDPN foi fortemente associada ao diagnóstico de LPA (teste Qui-quadrado= 19,169; $p < 0,001$). Estimamos a precisão diagnóstica da PDPN por citometria de fluxo por análise ROC, com área sob a curva ROC maior que 0,9 para ambas as estratégias analíticas. A expressão de PDPN foi inversamente correlacionada com plaquetometria ($R=-0,47$; $p=0,003$) e fibrinogênio ($R=-0,51$; $p=0,001$), mas não com outros dados como TP e TTPa. Não se observou associação de PDPN com as variáveis clínicas disponíveis. **Discussão:** PDPN é uma glicoproteína transmembrana encontrada fisiologicamente em podócitos renais, células

alveolares tipo 1 e células endoteliais linfáticas. Seu ligante conhecido é o CLEC-2, presente na superfície das plaquetas. Patologicamente, evidenciou-se sua expressão em determinados tumores, como glioblastoma. Lavallée e cols. demonstraram que blastos de LPA expressam PDPN e que ela induz agregação plaquetária *in vitro* e trombocitopenia e sangramento em modelos animais. **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou que a medição da expressão de PDPN por citometria de fluxo pode discriminar LPA de outras LMAs. Estudos adicionais são necessários para explorar a associação clínica da expressão de PDPN em coortes maiores e independentes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.563>

TRATAMENTO EPIGENÉTICO ONCO-HEMATOLÓGICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA COM FOCO NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MJAME Paiva

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivo: Nos últimos anos, distúrbios epigenéticos foram reconhecidos como marcas da carcinogênese, essa relação, junto a descoberta de compostos que atuam nas enzimas responsáveis pela manutenção de mecanismos epigenéticos, como a metilação de DNA, tornou a epigenética uma área de interesse no tratamento onco-hematológico. Essa opção terapêutica obteve impacto como monoterapia e como terapia combinada na abordagem de neoplasias hematogênicas, como a Leucemia Mieloide Aguda (AML). O objetivo do estudo é analisar o panorama do uso de drogas epigenéticas aprovadas no tratamento do câncer hematológico com foco na AML. Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PUBMED e BVS. Alguns dos descritores utilizados foram “Inibidores de HDAC”, “Azacitidina”, “Epigenética” e “Leucemia mieloide aguda”. Após a busca foram selecionados para leitura apenas artigos em inglês, dentre eles estudos clínicos de fase 2 e 3 e revisões abordando os subtipos de drogas epigenéticas aplicadas ao câncer hematológico. Foram analisados 4 Revisões e 4 estudos clínicos. Resultado: Azacitidina e decitabina foram as primeiras drogas epigenética aprovadas pela FDA para o tratamento de AML e Síndrome Mielodisplásica. Ambas, em baixas doses, agem inibindo a DNMT1, enzima responsável pela manutenção da metilação do DNA. A resposta anticâncer dos inibidores da DNMT (DNMTi), como monoterapia, apresentou boa resposta no tratamento hematológico, contudo essa classe de drogas apresenta resposta mais efetiva quando combinada com outros tratamentos. Estudos clínicos de fase 2 e 3 demonstraram resultados promissores no tratamento de AML recém diagnosticada a partir da terapia combinada, dentre eles pode-se incluir combinação de azacitidina com venetoclax (NCT02203773), com CR/CRi=66.4% e combinação de azacitidina com sorafenib (NCT01254890), que apresentou CR/CRi=43%. Outro grupo de drogas aprovados pela FDA são os Inibidores da histona desacetilase (HDACi), essa classe apesar de apresentar sucesso no tratamento de linfomas, não

apresentou respostas efetivas no tratamento da AML. **Discussão:** Os DNMTi atuam por meio da hipometilação do DNA, teorias defendem que sua ação promove “downregulation” de oncogenes e eleva a resposta do sistema imune, o que justifica sua ação antineoplásica em tumores hematológicos, sobretudo na AML. Os resultados que chamam atenção nessa classe de drogas é sua combinação com outras terapias anticâncer, estudos demonstram que os DNMTi promovem “upregulation” de alvos farmacológicos, aumentando o impacto da terapia padrão. Esse mecanismo tem sido muito usado em estudos para o tratamento da AML, um exemplo recente é a combinação de azacitidina com venetoclax (inibidor de BCL2) em estudo de fase 3. Quanto aos HDACi, acredita-se que sua ineficácia no tratamento da AML se deve a sua baixa especificidade e mais estudos devem ser realizados para o desenvolvimento de inibidores dessa classe. **Conclusão:** A eficácia de medicamentos epigenéticos como azacitidina e decitabina apresentam um avanço na onco-hematologia devido sua ação potencial com outras terapias anticâncer. DNMTi são as principais classes de drogas aprovadas pela FDA para tratamento de AML e já demonstram resultados surpreendentes em estudos clínicos de terapia combinada. Esses resultados abrem portas para reprogramação epigenética no tratamento do câncer hematológico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.564>

SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ACOMPANHADOS NA UNIDADE DE HEMATOLOGIA HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, LA Gurgel^c, FET Filho^c, FM Cunha^c, KMC Albuquerque^c, DS Oliveira^c, FAC Silva^c, RM Ribeiro^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma enfermidade heterogênea e de manejo complexo, especialmente pela indisponibilidade de drogas-alvo no serviço público. Desse modo, é vital que os serviços públicos possam dispor de dados sobre o desfecho de seus pacientes para avaliar os fatores que possam interferir nesses resultados clínicos; **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não-paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida, foi utilizado o método de Kaplan-Meier, bem como, o modelo de regressão de Cox. Foram considerados estatisticamente significativos valores de p-valor < 0,05. **Resultados:** No transcurso do

período avaliado foram internados 48 pacientes com LMA, dos quais 58,3% eram do sexo masculino. A mediana de idade foi de 52 anos (IQR: 35,7-57,7). 47,9% dos pacientes possuíam, aos diagnósticos, critérios de alto risco. Durante o período de indução, houve uma taxa de 47,9% de pacientes que entraram em remissão. A mediana de sobrevida foi de 8,9 meses (IQR: 1,6-18,9). **Discussão:** Os resultados demonstram que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, condizente com os dados da literatura. A mediana de idade foi cerca de 20 anos, inferior aos dados consolidados internacionalmente, o que pode ser justificado pelo fato que na enfermagem de hematologia são internados preferencialmente os aptos à quimioterapia intensiva. A taxa reduzida de pacientes que entraram em remissão e o nível reduzido de sobrevida demonstram a importância do acesso no sistema público de novas drogas capazes de melhorar a resposta desse grupo de pacientes. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas se mostrou eficaz na melhoria do desfecho desses pacientes, aumentando a sobrevida mediana em cerca de 2,6 vezes. **Conclusão:** O acesso a testes diagnósticos, proporcionando melhor estratificação de pacientes com LMA, a maior disponibilidade de terapias alvo no sistema público e o transplante direcionados a paciente com benefício a médio longo-prazo, pode, possivelmente, melhorar a sobrevida de pacientes tratados em instituições públicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.565>

SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ACOMPANHADOS NA UNIDADE DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

IL Pontes^a, MS Cidrão^b, JBSC Cidrão^b, FET Filho^c, FM Cunha^c, DS Oliveira^c, FAC Silva^c, KMC Albuquerque^c, LA Gurgel^c, RM Ribeiro^c

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade CHRISTUS, Fortaleza, CE, Brasil

^c Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivos: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma das enfermidades mais comuns em pacientes pediátricos e que, classicamente, possui desfechos inferiores em pacientes adultos, especialmente pelos piores marcadores citogenéticos nessa população. Desse modo, é vital que os serviços públicos possam dispor de dados sobre o desfecho de seus pacientes para avaliar os fatores que possam interferir nos resultados clínicos. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, utilizando dados dos internamentos de pacientes na unidade de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza do período de 03/08/2015 a 19/07/2023. Os dados foram expressos em termos de mediana (intervalo interquartil - IQR). Foram utilizados testes não paramétricos para avaliação de variáveis não pareadas. Para a avaliação de chance de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier,