

LEUCEMIAS SECUNDÁRIAS AO TRATAMENTO COM ANTINEOPLÁSICO

VC Pereira, LF Martins, MTD Sarto, MPS Rocco, JLF Pinto, JCP Faria, CJS Filho

Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Caetano do Sul, SP, Brasil

Introdução: Os avanços terapêuticos permitiram um aumento na sobrevida de pessoas com neoplasias malignas nas últimas décadas. Contudo, o tratamento destas doenças aumentou o risco futuro de leucemias com alta resistência aos tratamentos antineoplásicos com elevada mortalidade.

Objetivos: Revisão sobre etiologia e prevalência de leucemias secundárias ao tratamento antineoplásico. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura. Foi realizada uma busca nas bases de dados: EBSCO, Scielo-Brasil, Lilacs e MedLine/Pubmed; utilizando os seguintes descritores: instabilidade genômica, instabilidade de microssatélites, leucemias secundárias, leucemias associadas ao tratamento em língua vernácula e em inglês. Os critérios de inclusão foram publicações nos últimos 40 anos sobre leucemias secundárias ao tratamento antineoplásico. Foram excluídos: leucemias de outras etiologias, cartas ao editor, relatos de caso, outras temáticas. **Resultados:** Foram obtidos inicialmente 2151 artigos, dos quais 138 foram selecionados. As neoplasias primárias mais prevalentes foram as sólidas (53%) sendo o câncer de mama o mais prevalente representando 40% dos casos. A quimioterapia foi o tratamento mais realizado, na qual os agentes alquilantes e inibidores de topoisomerase II foram os antineoplásicos mais associados aos casos de neoplasias secundárias. Entre as neoplasias secundárias ao tratamento, as leucemias linfóides agudas foram mais observadas. Em relação às alterações cromossômicas, se destaca a translocação associada ao gene MLL. Na avaliação de alterações genéticas o gene de reparo TP53 é o mais frequentemente avaliado nos trabalhos. **Discussão:** Muitos casos de leucemias secundárias foram observados, especialmente em mulheres previamente tratadas para câncer de mama, tendo 32 casos descritos. A alta incidência populacional deste câncer, associada a um tratamento com combinações de quimioterápicos contendo agentes alquilantes justifica essa incidência elevada especialmente neste grupo. O uso de agentes alquilantes cujo mecanismo consiste na criação de aductos no DNA das células associado a mutações no gene de reparo TP53 se constitui de um cenário que propicia o surgimento de neoplasias secundárias. Diante da elevada taxa mitótica, as células da medula óssea são bastante suscetíveis a esta modalidade terapêutica. As alterações cromossômicas que levam à fusão do MLL1 concorrem para o aumento da proliferação medular que explicaria o surgimento de mielodisplasias e leucemias agudas. **Conclusão:** As quimioterapias com alquilantes e inibidores de topoisomerase II foram as mais associadas com o surgimento da segunda neoplasia, a qual a leucemia linfóide aguda foi a mais prevalente. É inegável que a quimioterapia trouxe avanços à medicina, porém com o aumento da sobrevida, devemos nos preocupar em prevenir ou diagnosticar precocemente as leucemias secundárias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.602>

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO E CARIÓTIPO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA AO DIAGNÓSTICO: IMPORTÂNCIA DE AMBAS AS PESQUISAS

LSDN Censi, CMDS Martins, MS Renon, ADSB Perazzio, MLLF Chauffaille

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é um grupo de doenças das células precursoras hematopoéticas mielóides com acúmulo de progenitores imaturos (blastos) na medula óssea. Acomete principalmente adultos, perfazendo cerca de 80% dos casos, com maior incidência na população maior de 60 anos. **Objetivo:** Analisar os resultados de Sequenciamento de Nova Geração (SNG) e cariótipo convencional em pacientes com LMA, ao diagnóstico, no período de 30/01/2020 a 06/07/2024. **Material e métodos:** O cariótipo foi realizado, a partir de cultura de curta duração, pelo método de coloração de banda G. O processamento do SNG consistiu na extração de DNA e de RNA em amostra de sangue ou de medula óssea submetidos ao sequenciamento na plataforma NextSeq500 (Illumina). Os dados do sequenciamento foram processados pela bioinformática para análise das variantes de 69 genes (42 genes completos e 27 genes com regiões hotspot) e de região de fusão de 27 genes envolvidos nas neoplasias mielóides. **Resultados:** Foram identificados 62 pacientes com idade variando de 17 a 90 anos (média = 66 e mediana = 75,5) e em relação ao sexo 31 eram feminino e 31 masculino. Em 35,5% (22) dos casos, o SNG evidenciou alterações moleculares e o cariótipo foi normal; em 8,1% (5) cariótipo mostrou-se alterado e SNG normal; em 54,8% (34) os resultados dos dois métodos apresentaram-se alterados e em 1,6% (1) ambos os resultados foram normais. Em relação as alterações genômicas os genes NPM1, SRSF2, NRAS, IDH2, DNMT3A, ASXL1, SF3B1, KRAS e TP53 representaram 72,5% das mutações no SNG. O rearranjo de fusão mais comum foi CBFβ::MYH11. Para o cariótipo cerca de 33% correspondem a cariótipo complexo e vários rearranjos cromossômicos observados no cariótipo foram confirmados no SNG. **Discussão/Conclusão:** O cariótipo é um exame imprescindível nas LMA pois permite classificar a doença em diferentes subtipos e direcionar tratamento pela estratificação de risco. Com o advento do SNG, a descoberta de mutações gênicas contribuiu sobremaneira no direcionamento de estratégia terapêutica. Nesse estudo, em 98,4% dos casos analisados foram detectadas alterações relevantes para diagnóstico e estratificação de prognóstico, sendo que em 54,8% os dois métodos trouxeram informações para compor essa avaliação de forma mais completa. A associação de técnicas é benéfica para a melhor identificação de alterações.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.603>

TRANSFORMATION OF CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA TO ACUTE MONOCYTIC LEUKEMIA IN AN ELDERLY PATIENT: A CASE REPORT

AM Oba, A Amaro, S Lanes, LA Mattos, MM Moraes, A Marinato, R Proto-Siqueira

Flow Diagnósticos, São Paulo, Brazil

Introduction: Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a clonal hematopoietic disorder that exhibits both myelodysplastic and myeloproliferative features. Progression to acute monocytic leukemia is a notable complication, especially in elderly patients. This case report describes the transformation of CMML to acute monocytic leukemia in an 84-year-old male patient, emphasizing the importance of regular monitoring and timely intervention. **Case report:** M.O., an 84-year-old male, was diagnosed with CMML in August 2020. During a routine follow-up in July 2024, he presented with extensive bruising but no other apparent complaints. At the initial diagnosis, bone marrow studies revealed morphological abnormalities in granulocytic, erythroid, and megakaryocytic lineages with 2% blasts and 18% mature monocytes. Immunophenotyping showed 15.7% monocytic lineage cells, including 11.8% mature monocytes, 2.9% promonocytes, and 1.0% monoblasts and morphological dysplasia. Cytogenetic analysis identified a clone with deletion of part of the long arm of chromosome 20 in 2 out of 20 metaphases analyzed, with the remaining metaphases being normal (46,XY, del(20)(q12)[2]/46,XY[18]). The complete blood count (CBC) at diagnosis was Hb: 15.6 g/dL, WBC: 6,600/mm³ (Basophils: 66/mm³, Neutrophils: 3,102/mm³, Eosinophils: 66/mm³, Lymphocytes: 1,122/mm³, Monocytes: 2,244/mm³), and Platelets: 101,000/mm³. During the current visit in July 2024, CBC showed Hb: 11.5 g/dL, WBC: 9,400/mm³ (Basophils: 564/mm³, Neutrophils: 5,452/mm³, Lymphocytes: 1,222/mm³, Monocytes: 1,598/mm³, Blasts: 6%) with hypogranular neutrophils, and Platelets: 32,000/mm³. The presence of 6% blasts suggested disease progression. A repeat bone marrow examination confirmed disease evolution, showing massive infiltration by medium to large blasts with a moderate nucleocytoplasmic ratio, loose chromatin, basophilic cytoplasm, and frequent microvacuolizations with highly aberrant morphology. Immunophenotyping confirmed these cells to be immature with moderate CD45 expression and moderate internal complexity, exhibiting the following phenotype: positive for CD13 (weak), CD33 (strong), CD38 (strong), CD45 (moderate), CD56 (strong), CD64 (moderate), and cMPO (weak), and negative for cCD3, CD4, CD7, CD10, CD11b, CD14, CD16, CD19, CD34, cCD79a, CD117, CD123, IREM-2, and HLA-DR. Cytogenetic analysis revealed a clonal expansion with complex karyotyping (48,XY,+8,+8[12]/49,idem,+mar[3]/46,XY[5]). **Discussion:** The progression of CMML to acute monocytic leukemia is marked by an increase in blasts in both peripheral blood and bone marrow, along with notable changes in hematological parameters. This case demonstrates the transformation of CMML, corroborated by immunophenotyping and morphological studies. The presence of trisomy 8 and complex karyotype might be associated with a poor prognosis in CMML patients, often correlating with more aggressive disease and reduced overall survival. Identifying specific immunophenotypic markers is critical for diagnosing and differentiating acute monocytic leukemia. **Conclusion:** This case highlights the necessity of regular monitoring and timely reassessment of CMML patients. The transition to acute leukemia, a known complication, demands prompt diagnosis and intervention to manage the disease effectively.

O SILENCIAMENTO DE RHOA PROVOCA ALTERAÇÕES EM LARGA ESCALA NA EXPRESSÃO GÊNICA GLOBAL DE CÉLULAS DE LEUCEMIA

MCC Ramalho^a, SSC Sampaio^a, ASS Duarte^b, STO Saad^b, M Lazarini^a

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução: RHOA é uma proteína Rho GTPase crucial no controle da dinâmica do citoesqueleto. Além disso, Rho GTPases também regulam a expressão gênica. A expressão de RHOA está desregulada e foi associada ao pior prognóstico em diversos tipos de câncer. Porém, suas funções em células leucêmicas ainda não foram exploradas. **Objetivo:** Explorar as vias de sinalização associadas a RHOA em células leucêmicas através da análise de transcriptoma (RNA-seq). **Materiais e métodos:** Células da linhagem mieloide OCI-AML3 foram silenciadas para RHOA com lentivírus específico (shRHOA). Células transduzidas com lentivírus controle foram utilizadas para comparação (shCTRL). O silenciamento foi confirmado por PCR em tempo real e western blot, e a expressão gênica global foi avaliada por RNAseq (Illumina). Uma lista de genes diferencialmente expressos com significância estatística definida em $p < 0.05$ ($FDR \leq 0.05$) foi gerada após o processamento dos dados. Análises de enriquecimento de genes e vias de sinalização alteradas foram realizadas com software *Gene Set Enrichment Analysis* (GSEA) e a plataforma STRING. **Resultados:** Observamos uma redução de expressão gênica e proteica acima de 80% nas células shRHOA em comparação as células shCTRL. Células silenciadas para RHOA apresentaram expressão diferencial de 222 genes em comparação as células shCTRL (130 genes super expressos e 92 genes menos expressos). Observamos alteração na expressão de genes associados a múltiplos processos celulares, incluindo (a) proliferação e diferenciação celular; (b) componentes da MEC; (c) reorganização do citoesqueleto; (d) reparo e morte celular; (e) degradação de proteínas; (f) transporte e sinalização celular; (g) metabolismo celular e (h) sistema imune. Dentre os genes alterados, LHX2, NKD2 e FAT1 foram genes encontrados com menor valor de expressão, enquanto genes como FN1, CADM1 e FGF2 demonstraram maior valor de expressão em células shRHOA em comparação à shCTRL. **Discussão:** O grande número de genes cuja expressão foi alterada pelo silenciamento de RHOA indica que esta proteína possui funções cruciais em células mieloides. Estes achados estão de acordo com o fenótipo observado pelo nosso grupo de pesquisa: redução da proliferação, migração, adesão e alterações no citoesqueleto de células shRHOA em comparação as células shCTRL. **Conclusão:** Nossos dados são promissores fornecem novas direções quanto às vias de sinalização envolvidas na alteração fenotípica induzida pelo silenciamento de RHOA em células leucêmicas. RHOA tem se mostrado importante em células leucêmicas e explorar as vias de sinalização associadas a esta proteína pode levar a descoberta de novos alvos terapêuticos. **Financiamento:** FAPESP.