

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna de células linfoides que ocorre principalmente na infância, mas também afeta adultos. A taxa de cura é elevada em crianças, cerca de 90%, enquanto em adultos está entre 20-40%. O objetivo desse trabalho é descrever o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida dos pacientes adultos com LLA em um hospital universitário no Rio de Janeiro. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo e observacional de pacientes com LLA acompanhados no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) de 01/01/2012 a 01/03/2024. Os dados foram coletados do prontuário, sendo analisadas características demográficas, clínicas, da doença e do desfecho clínico. Foram avaliadas taxas de resposta e sobrevida global. Características demográficas e da doença foram avaliadas por estatística descritiva. A sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e a comparação entre grupos pelo teste de Log-rank. **Resultados:** Foram avaliados 43 pacientes com diagnóstico de LLA, com idade mediana ao diagnóstico de 42 anos e 41% do sexo feminino. Quanto ao fenótipo, 33 pacientes (76,7%) apresentaram diagnóstico de LLA-B, dos quais 8 (24,2%) eram cromossomo Philadelphia (Ph) positivo, e 10 (23,3%) pacientes com LLA-T. O sistema nervoso central (SNC) era infiltrado em 10 pacientes (23,3%). O protocolo de tratamento mais realizado foi o HyperCVAD (55,9%), associado a um inibidor de tirosina quinase (ITK) nos pacientes Ph+; seguido do protocolo CALGB 10403 (25,6%) e do BFM 2009 (16,3%). A resposta completa (RC) pós indução foi atingida em 31 pacientes (72%), com doença residual mensurável (DRM) negativa em 34,8%. A mediana de sobrevida foi de 11,9 meses (IC 95% 5,5-18,2), com taxa de recaída de 23,3%. Os pacientes com LLA-T mostraram as piores taxas de RC pós indução e sobrevida global. Os pacientes submetidos ao CALGB 10403 apresentaram maior sobrevida comparado aos demais protocolos. **Discussão:** A nossa coorte apresentou distribuição fenotípica semelhante aos dados presentes na literatura. Foi observada maior proporção de pacientes com SNC infiltrado ao diagnóstico comparada aos estudos, que evidenciam uma incidência de 5-11% em pacientes adultos, o que está associado a um pior prognóstico. Nos pacientes com LLA-T, dados mostram sobrevida semelhante ou melhor à LLA-B, porém os resultados neste estudo foram inferiores, o que pode estar associado à presença de características de pior prognóstico neste grupo, como maior acometimento de SNC, proporção de fenótipo Early-T e leucometria acima de 100.000. A realização de regimes inspirados em protocolos infantis nos pacientes adultos jovens com LLA Ph-, como o CALGB 10403, tem sido associada ao aumento da sobrevida nessa população comparado a protocolos para adultos. Na LLA recaída/refratária, o tratamento consiste em imunoterapia e consolidação com TCTH alôgenico e representa um desafio. A falta de acesso a imunoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) pode ter contribuído para o pior desfecho nesses pacientes. **Conclusão:** Embora a LLA seja potencialmente curável em adultos, os desafios permanecem significativos, especialmente para pacientes mais velhos e com doença recaída/refratária. Novas terapias, a avaliação do

risco genético e a aplicação de estratificação de risco baseada em DRM são essenciais para melhorar esse desfecho.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.644>

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA AO VENETOCLAX EM MODELOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM ANÁLISE CELULAR E MOLECULAR

GN Queiroz^a, KC Lima^b, M Cipelli^c, EM Rego^b, NOS Câmara^c, LV Costa-Lotufo^a, JA Machado-Neto^a

^a Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Laboratório de Pesquisa Médica em Patogênese e Terapia-Alvo em Onco-Imuno-Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica maligna heterogênea causada pelo acúmulo de mutações e alterações moleculares nas células-tronco hematopoiéticas e é responsável pelo maior número de mortes anuais por leucemias. O tratamento de pacientes com LMA permanece substancialmente inalterado há mais de 30 anos. Recentemente, o paradigma do tratamento da LMA vem sendo superado com o aparecimento de terapias alvo seletivas. Neste contexto, o venetoclax tem ganhado destaque e é um forte candidato a se tornar terapia de primeira linha a médio prazo. O venetoclax (inicialmente denominado ABT-199) é um inibidor seletivo de BCL2 e tem apresentado resultados promissores em grupos de pacientes com LMA desfavoráveis ou idosos. As proteínas da família BCL2 são fundamentais para a apoptose e desempenham um papel importante na patogênese da LMA. Os mecanismos envolvidos na resistência intrínseca ao venetoclax são conhecidos na LMA, mas a aquisição de resistência ainda é um ponto a ser explorado e de interesse clínico. **Objetivos:** Induzir resistência nas células leucêmicas mais sensíveis ao venetoclax, assim como caracterizar os efeitos moleculares e biomoleculares da resistência farmacológica, com venetoclax. **Material e métodos:** As linhagens celulares leucêmicas de U-937, NB4, Kasumi-1, MOLM-13, MV4-11 e THP-1, foram utilizadas. A viabilidade e resistência celular foi avaliada por ensaio de MTT, a clonogenicidade pelo ensaio de formação de colônias, a apoptose, dano mitocondrial e ciclo celular por citometria de fluxo, o perfil metabólico foi analisado por Seahorse XF96 e as vias de sinalização por Western blotting. Os testes de Spearman, Mann-Whitney ou ANOVA foram utilizados conforme apropriado. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos. **Resultados:** O tratamento com venetoclax reduziu de forma dependente de tempo e de concentração a viabilidade celular de todos os modelos avaliados. As células MOLM-13-VR e

MV4-11-VR expostas a concentrações crescentes de venetoclax apresentaram resistência 200 vezes em comparação com as células parentais ($p < 0.05$). Foi observado menores taxas de dano mitocondrial e apoptose nas células resistentes após exposição ao fármaco ($p < 0.05$), como também a formação de colônias e ciclo celular se manteve estável, quando comparadas as células parentais ($p < 0.05$). No cenário molecular, a expressão de proteínas relacionadas a marcadores de apoptose (clivagem de PARP1), dano em DNA (γ H2AX) é menor nas células de LMA resistentes, após exposição ao venetoclax. **Discussão e conclusão:** O desenvolvimento das células resistentes ao venetoclax, MV4-11-VR e MOLM-13-VR, foi efetivo através da exposição intermitente e escalonada ao fármaco. A resistência farmacológica ao venetoclax apresentou que a expressão de proteínas relacionados ao dano de DNA e apoptose está reduzido nas células resistentes. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.645>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DISTRIBUIÇÃO DE LEUCEMIA LINFOIDE NAS REGIÕES BRASILEIRAS ENTRE OS ANOS DE 2013 E 2023

MHF Nascimento^a, RDA Soares^a,
DS Medeiros^a, LGR Vieira^a, LGFB Lima^a,
MCFD Santos^b

^a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Natal, RN, Brasil

Objetivos: Este trabalho objetiva examinar o perfil epidemiológico da leucemia linfóide no Brasil, analisando os parâmetros disponibilizados pela plataforma TabNet no Painel Oncologia, de modo que a partir desses dados possa ser feito um melhor planejamento dos recursos em saúde, visando aumentar as taxas de cura e remissão da doença na população brasileira. **Material e métodos:** Estudo de caráter observacional, de cunho quantitativo, retrospectivo e analítico, que avalia a distribuição dos casos de leucemia linfóide no Brasil com base nos parâmetros de tempo de tratamento, distribuição por região, número de casos por sexo e casos por faixa etária, disponíveis na plataforma TabNet, ferramenta elaborada pelo DATASUS, que permite a tabulação de informações a partir de dados do Sistema Único de Saúde (SUS). Foram analisados os casos de 32.485 pacientes, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, e foram incluídos todos os pacientes com o diagnóstico de leucemia linfóide (CID-10: C91). **Resultados:** Durante os dez anos analisados, 20.662 indivíduos iniciaram tratamento em até 60 dias após o diagnóstico, como preconizado pela Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Entretanto, 6.363 indivíduos tiveram tratamento somente após 60 dias e 5.460 pessoas têm informação de tratamento desconhecida. Em relação à distribuição do número de casos nas regiões do Brasil, temos o maior número de casos na região Sudeste (12.628) e o menor na região Centro-Oeste (2.645). A região Nordeste teve 7.819 casos registrados, enquanto o Sul teve 6.289 e a região Norte teve 3.104

eventos. Durante todo o período considerado, a prevalência da doença foi maior no sexo masculino. Ao final dos dez anos, tem-se um total de 18.953 casos em homens e 13.532 casos em mulheres. Dentre as faixas etárias analisadas, a que apresentou maior incidência foi a de 0 a 19 anos, tendo 14.752 casos dentre os 32.485 listados. Observa-se que após a sexta década de vida há outro aumento significativo no número de casos, sendo a maior incidência na faixa de 65 a 69 anos, com 2.265 casos. **Discussão:** Este estudo apresenta como principais limitações o fato de tratar-se de um trabalho retrospectivo e a base das informações ser uma plataforma que conta com dados de casos que foram notificados, pois sabe-se que existe uma taxa considerável de subnotificação no país. Outra deficiência está na falta de diferenciação entre os casos agudos e crônicos de leucemia, visto que são condições com características epidemiológicas, gravidade e tratamento distintos. Ademais, em questão de prevalência, o estudo mostra-se semelhante ao que é apresentado na literatura científica. Os números de casos por região são proporcionais à população de cada local e observa-se que cerca de 36% dos pacientes não receberam tratamento no tempo preconizado ou não possuem informações acerca das intervenções realizadas. **Conclusão:** A análise do perfil epidemiológico de pacientes com leucemia linfóide no Brasil demonstra a necessidade de mudanças na linha de cuidados, além de evidenciar a demanda de dados mais fidedignos acerca da patologia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.646>

NEW CHILDHOOD B-ALL SUBTYPES AND THEIR CHALLENGES IN THE NGS ERA

BP Nasr, SRC Toledo, IO Dias, F Tesser-Gamba, MGC Pires, JT Gouveia, E Debuono, NS Santos, LL Quintino, MGA Matos, A Seber, AVL Souza

Grupo de Apoio ao Adolescente e a Criança com Câncer (GRAACC), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

B-ALL is heterogeneous disease and its classification can be defined by recurrent genetic abnormalities as WHO 5th. Recent gene expression studies have identified genetic drivers that confer distinct prognostic impact, as B-ALL ZNF384-r. We report a case of TAF15::ZNF384 B-ALL recurring 6 years after the 1st diagnosis. 3-year-old boy admitted in 2014 with fever and petechiae. CBC HB 7.9 g/dL WBC 2.9×10^9 /L Platelets 30×10^9 /L. BMA showed 87% blasts and by flow cytometry (FC) with B-ALL. Cytogenetic analyses (CA):46,XY,t(17;17)(p12;q11)[3]/46,XY[17]. RT-PCR negative for BCR::ABL1 p190 and ETV6::RUNX1. It's collected biospecimens from BMA for further analysis. He's treated as HR-ALL according to "Brazilian Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Group 2009" protocol and achieved remission by the end of induction. He's out of therapy for 6 years when he presented with 2 weeks of fever. CBC HB 14.9 g/dL WBC 5440×10^9 /L Platelet 335×10^9 /L with 22% blasts. BMA was performed and through FC was confirmed B-cell ALL and CA was 47,XY,t(17;17)(p12;q11),+21[15]/46,XY[5]. The same translocation from the 1st diagnosis. FISH reveal (ETV6 $\times 2$, RUNX1 $\times 3$)[112/200], (3'IGH $\times 2$, 5'IGH $\times$