

pertence à categoria de risco favorável. Entretanto, mesmo que a maioria dos pacientes obtenha remissão morfológica completa após a indução, aproximadamente 30% dos casos apresentam recidiva. **Apresentação do caso:** Paciente de 23 anos, masculino, acompanhamento em nosso serviço por 6 anos (2016-2022), com diagnóstico de LMA-M5 com componente monocítico de baixo risco com fusão CBFB::MYH11. Mielograma inicial com 84% de blastos e Imunofenotipagem com blastos em 49,33% do total das células analisadas, compatível com LMA-M5. RT-PCR+ para a fusão CBFB::MYH11 e negativo para NPM1, FLT3, RUNX1::RUNX1T1, MLL::AF4 e c-Kit. Cariótipo de sangue periférico 46,XY,inv(16)(p13.1q12)[20]. Iniciou indução com Idarrubicina(3)+Citarabina(7), intensificação e consolidação com citarabina associada a profilaxia de sistema nervoso central (SNC) com quimioterapia (QT) intratecal (IT). Alcançou remissão citomorfológica e estudo de doença residual mínima (DRM) negativa em 01/2017. Cinco meses após apresentou DRM+, RT-PCR+ para a fusão CBFB::MYH11 e RUNX1::RUNX1T1 ambos em 2ª fase. Resgatado com mitoxantrona, etoposídeo e citarabina (MEC) com segunda remissão morfológica e imunofenotípica. Encaminhado para Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) alogênico aparentado, condicionamento mieloablativo em 11/2017. No dia (D) + 120 após o TCTH apresentava quimerismo completo e no D+ 180, recidiva em SNC. Resgatado com QT-IT+QT sistêmica, radioterapia neuroeixo associada a infusão de linfócitos do doador (DLI). Mantida na MO a resposta morfológica, imunofenotípica e citogenética //46,XY[20], paciente com quadro de DRM- em 05/2019. Retornou ao ambulatório em 04/2020 com queixa de dor abdominal, com biópsia gástrica e imuno-histoquímica compatíveis com sarcoma granulocítico. Iniciou-se Venetoclax e Azacitidina. Em 3ª RC, em 11/2020, submetido ao 2ºTCTH haploidentico (mãe), condicionamento de intensidade reduzida (RIC). Apresentou complicações infecciosas fúngica e bacteriana e em 07/2021 com quimerismo completo 100% //46,XX e recidiva em SNC. Iniciado QT IT e resgate com protocolo HyperCVAD. Em 03/2022 com remissão medular, quimerismo 100% //46,XX[20] mas com doença refratária no SNC, apresentou piora das citopenias, choque séptico de foco pulmonar, evoluiu a óbito. **Discussão:** O desfecho da LMA é muito heterogêneo, apesar dos avanços da pesquisa de rearranjos que estratificam os riscos e desenvolvimento de multiagentes para uso no tratamento para induzir remissão completa, o TCTH alogênico é a única terapia curativa estabelecida e deve ser considerado para qualquer paciente com doença de risco intermediário ou alto que alcance remissão completa. O caso apresentado, LMA de baixo risco realizou dois TCTHs alogênicos e atingiu o quimerismo completo em ambos, no entanto apresentou recaídas no SNC e presença de neoplasia extramedular, fatores provavelmente responsáveis pelo desfecho ruim do caso, pois o Sarcoma Granulocítico, que ocorre apenas em 2,5-9,1% dos casos de LMA, historicamente é considerado doença de mal prognóstico e atualmente sem consenso na literatura devido raridade dos casos, sendo incerto se este fator se sobrepõe aos marcadores de risco avaliados pelos exames de genética. **Conclusão:** Apesar da citogenética e da biologia molecular serem exames fundamentais para indicar tratamento e auxiliar na estratificação do prognóstico da doença, o caso relatado indica que esses podem não serem os únicos fatores para uma

correlação direta com desfecho clínico. Muito importante explorar outros fatores clínicos e genéticos que podem ajudar a determinar o prognóstico desses pacientes e sua escolha de melhor terapia pós remissão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.699>

ÔMEGA-3 NA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

VB Bittencourt^a, MC Schweitzer^b, EP Vellozo^c, RC Sinigaglia^a

^a Programa de Pós-Graduação Patologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

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

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

Objetivos: A presente pesquisa faz parte de estudos pré-clínicos para avaliar a eficácia e a segurança do potencial terapêutico dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (n-3), no tratamento da leucemia linfocítica aguda (LLA), como estratégia na melhora do quadro clínico. A LLA representa 25% de todas as neoplasias infantis. Estudos in vitro e in vivo têm demonstrado que os n-3 EPA (ácido eicosapentaenoico) e DHA (ácido docosaheptaenoico) podem desempenhar papel benéfico no tratamento do câncer, inibindo a proliferação ou induzindo a apoptose das células cancerígenas, intensificando a sensibilidade destas células a ação do quimioterápico, e suprimindo a caquexia. Esta revisão buscou identificar os tipos de estudos que contemplem a utilização do n-3 na LLA descrevendo a variabilidade nas respostas para abordagem do tratamento. **Materiais e métodos:** A revisão seguiu o protocolo PRISMA-ScR - 2018, e foi registrada no Open Science Framework (OSF). Foram consultadas as bases de dados eletrônicas Cabi Abstract, Clinical Trials, Cochrane Central, Embase, Lilac's, Food Science Source - FSTA (Food Science and Technology Abstracts) e PubMed, quanto a estudos originais, escritos em português, inglês e espanhol e publicados até fevereiro de 2023. **Resultados:** Dos 543 artigos encontrados, apenas 11 atenderam aos critérios: 7 ensaios experimentais in vitro e 4 estudos clínicos com humanos. Os estudos experimentais in vitro demonstram que EPA e DHA possuem ação citotóxica dose e tempo dependente sobre linhagens LLA específicas, induzindo apoptose por mecanismos semelhantes, através da ativação de p53 e caspase-3, e inibição da survivina; ativação da apoptose pela ação das enzimas fosfatase PP1 e PP2B, e inibição das enzimas polimerases nucleares, mitocondriais e topoisomerases; resultando em ruptura da membrana celular (EPA), a fragmentação do DNA (DHA). Clinicamente, n-3 demonstrou ação cardio e hepatoprotetora em relação a quimioterápicos específicos, por redução da peroxidação lipídica através do sistema antioxidante celular (SOD e glutatona), durante terapia de manutenção e de indução em pacientes pediátricos com LLA, sem

prejuízo do tratamento. **Conclusão:** Os resultados sugerem que as pesquisas para uso de n-3 no tratamento de LLA pediátrica estão em estágio inicial, mas demonstram ter ação citotóxica apoptótica em algumas linhagens de LLA, de maneira dose e tempo dependente; e ação inibitória da citotoxicidade de alguns quimioterápicos específicos sobre células normais, sem prejuízo da quimioterapia. Há a necessidade de estudos sistemáticos para o entendimento mais aprofundado do mecanismo de ação do n-3 sobre LLA, e determinação da eficácia e segurança, sobre dose máxima tolerada e dose-resposta de n-3 quanto à redução da citotoxicidade dos medicamentos, sem comprometer o tratamento, e a identificação da proporção adequada de EPA e DHA na composição do n-3.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.700>

INVESTIGAÇÃO DE MUTAÇÕES GENÉTICAS ADICIONAIS EM UMA COORTE DE PACIENTES BRASILEIROS COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

CC Tavares^a, J Bulchi^a, LM Gutiyama^a,
J Ramires^b, T Padilha^a,
MDS Pombo'de'oliveira^c, BCR Monte-Mór^a,
I Zalcberg^a, DT Vianna^{a,d}

^a Laboratório de Biologia Molecular, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Programa de Carcinogênese, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Serviço de Hematologia Pediátrica, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um sub-tipo genético de Leucemia Mieloide Aguda caracterizada em 95% dos casos pela t(15;17)(q22;21) e seu equivalente molecular PML::RAR α . Apesar do sucesso da adição de Ácido All-Trans Retinóico e Trióxido de Arsênio à terapia, cerca de 10-26% dos pacientes ainda morrem precocemente e um quarto deles evolui com recidiva da doença. Embora o gene de fusão PML::RAR α seja o evento diretor para a leucemogênese, até 70% dos pacientes com LPA têm pelo menos uma mutação genética adicional ao diagnóstico. As mutações em FLT3 são as mais frequentemente encontradas, com a do tipo FLT3-ITD ocorrendo em cerca de 20–40% dos casos e a do tipo FLT3-TKD em 10–20%. Em contraste, outras mutações comuns na LMA, como em NPM1, DNMT3A, TET2, IDH1/2, ASXL1 e GATA2, são raras ou ausentes na LPA. O impacto da coocorrência desses eventos genéticos e PML::RAR α ainda não é claro. Epidemiologicamente, além da incidência de LPA ser relativamente maior em populações latino-americanas, sobretudo no Brasil, a ocorrência de mutações somáticas cooperativas pode variar de acordo com a origem da população investigada. Intrigantemente, coortes de pacientes indianos com LPA revelaram incidência aumentada de mutações em NPM1, em contraste com pacientes

caucasianos. Nesse contexto, a investigação de mutações em FLT3 e NPM1 na LPA, ainda que em um recorte de uma população tripartite e heterogênea, como a brasileira, é importante para a ampliação do conhecimento sobre as alterações moleculares subjacentes à LPA. **Métodos:** No total, 74 amostras ao diagnóstico de medula óssea e/ou sangue periférico de pacientes com LPA, positivos para PML::RAR α , enviadas ao laboratório de Biologia Molecular do INCA entre os anos de 2013 e 2023, foram investigadas para mutações em NPM1 e em FLT3, tipo ITD e TKD. Para identificação de mutações em NPM1 e FLT3-ITD, foram realizadas PCRs seguidas de análise de fragmentos. Mutações de ponto no domínio TKD (D835, D835del, I836del ou D839G) foram detectadas por PCR seguida de digestão enzimática e reveladas por eletroforese, com posterior identificação por sequenciamento de Sanger. **Resultados:** 46% (23/50) dos pacientes apresentaram mutações em FLT3, sendo 28% (14/50) com FLT3-ITD e 18% (9/50) com FLT3-TKD. FLT3-ITD e FLT3-TKD coocorreram em apenas 1 paciente. Não foram detectadas mutações no gene NPM1 nos 74 pacientes estudados. **Discussão:** Na nossa coorte de LPA, a incidência de mutações em FLT3 e NPM1 foi semelhante ao relatado em grandes séries internacionais. Como esperado, mutações em FLT3-ITD foram recorrentes e mutações em NPM1 não foram observadas. Pretendemos estender nossas análises para outros genes frequentemente mutados na LMA como DNMT3A, STAG2, U2AF1 e PTPN11 e genes recorrentemente mutados na LPA como WT1, NRAS, KRAS, ETV6 e EZH2 em coortes internacionais. **Conclusão:** Nossos resultados podem contribuir para melhor compreensão dos eventos moleculares subjacentes à LPA na nossa população. No entanto, estudos em coortes maiores, incluindo populações heterogêneas de diferentes etnias, são necessários para melhor entendimento da possível variabilidade genética da LPA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.701>

IMPACTO DAS ECTOENZIMAS CD73 E CD39 NO DESENVOLVIMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

APS Ferreira^{a,b}, JGS Ghedini^c, JRT Júnior^{a,b},
LW Campos^b, PPZ Salles^{a,b}

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

^b Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

^c Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: As ectonucleotidases CD73 (NT5E) e CD39 (ENTPD1) desempenham papéis cruciais na modulação do ambiente extracelular, regulando a produção de adenosina e o crescimento celular em tecidos saudáveis. No contexto tumoral, essas enzimas são amplamente expressas e influenciam negativamente a atividade das células imunes promovendo um ambiente imunossupressor. Além disso, estão associadas a metástase, angiogênese e a um prognóstico desfavorável, principalmente através de mecanismos de evasão imunológica. **Objetivo:** Explorar o papel das enzimas CD73/CD39 na Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) utilizando modelos murinos