

INIBIÇÃO DA VIA HGF/MET NO NICHU DA MEDULA ÓSSEA REPRESENTA POTENCIAL ALVO TERAPÊUTICO PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MLP Bueno^a, FS Niemann^a, NG Amôr^a, I Santos^a, ASS Duarte^a, A Bastos^a, STO Saad^a, FM Roversi^{a,b}

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

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

Objetivos: O fator de crescimento de hepatócitos (HGF) é um mitógeno secretado por células estromais mesenquimais (MSCs) que regula o crescimento, a motilidade e a morfogênese celular. No microambiente tumoral da medula óssea (MO) (nicho), o HGF interage com o receptor MET nas células leucêmicas ativando vias de sinalização que contribuem para a resistência quimioterápica e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novos compostos que atuam na interação HGF/MET, torna-se crucial para o tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA). Assim, investigamos os efeitos de três novos inibidores de MET, B2000, B6000 e C1000 (Brigham University, WO 2011/127192 A2) *in vitro* e *in vivo*. **Métodos:** Células mononucleares da medula óssea humana (BMNCs) de pacientes com LMA e doadores saudáveis (HD) e linhagens leucêmicas (OCI-AML3, MOLM-13) foram tratadas com inibidores de MET e as taxas de apoptose foram avaliadas. O valor de IC₅₀ foi calculado através de resultados de ensaios de viabilidade. A expressão proteica de HGF foi avaliada por imunofluorescência. *In vivo*, camundongos portadores de LMA agressiva foram tratados com os inibidores de MET (10 mg/kg; 1x/dia; 5 dias) e medula óssea, sangue periférico e baço foram coletados. Um sistema 3D que mimetiza o nicho da MO foi desenvolvido usando uma esponja hemostática para cultura de células estromais mesenquimais (MSCs), células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) e células leucêmicas. Análises de sinergia foram realizadas usando o pacote Synergy Finder em R. **Resultados:** Os inibidores promoveram apoptose de BMNCs de pacientes com LMA ($p < .01$) sem modular células saudáveis. Nas células Molm-13 e OCI-AML3, o tratamento com os compostos resultou em valores baixos de IC₅₀ ($< 10 \mu\text{M}$). Para validar esses achados em um modelo fisiopatológico, camundongos leucêmicos foram tratados com os inibidores de MET. O composto C1000 demonstrou o efeito mais citotóxico, inibindo a proliferação de células leucêmicas na medula óssea, baço e sangue periférico ($p < .0001$). Para simular as condições do nicho, células Molm-13 e OCI-AML3 foram cocultivadas com MSCs. Após tratamento com inibidores de MET, a expressão de HGF foi reduzida nas células leucêmicas, indicando interrupção da interação HGF/MET. Em um modelo de co-cultura 3D, o tratamento superou o efeito protetor das células do nicho, evidenciado por uma redução de ~70% em células de pacientes com LMA ($p < .0001$). Para explorar a aplicação clínica do composto C1000, as linhagens leucêmicas foram tratadas com C1000 e/ou com Venetoclax, inibidor de BCL2 atualmente utilizado para o tratamento de

pacientes com LMA não elegíveis para quimioterapia intensiva. A análise de sinergia revelou uma interação sinérgica entre os compostos C1000 e Venetoclax (pontuações de sinergia Bliss, ZIP, Loewe, HAS > 10). **Conclusão:** Nossos achados pré-clínicos sugerem que inibidores de MET representam uma classe de agentes terapêuticos com potencial para melhorar significativamente o tratamento de pacientes com LMA. A combinação com Venetoclax pode oferecer uma opção terapêutica mais eficaz e com menor toxicidade, aumentando as chances de cura e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. **Apoio:** FAPESP #2017/21801-2, #2019/25247-5, #2021/05320-0; CNPq #303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.580>

AValiação DE DOENÇA EXTRAMEDULAR EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

T Callai, CC Astigarraga, CS Weber

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: A Leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença complexa, com prognóstico influenciado por muitas variáveis. As alterações cromossômicas e o status mutacional são os fatores de risco mais importantes, já bem determinados. Com relação a doença extramedular (DEM), alguns estudos a consideram como fator prognóstico desfavorável, com piores desfechos de sobrevida global. Sua incidência é bastante heterogênea em decorrência da grande variedade de sua definição, mas estimada em 3-8%. O objetivo deste estudo é avaliar a incidência de DEM, fatores de risco e prognóstico geral em pacientes adultos com LMA com DEM e sem DEM. **Material e métodos:** O presente estudo é uma coorte retrospectiva do período de janeiro de 2011 até dezembro de 2021, sendo incluídos 220 pacientes com LMA, tratados em um hospital terciário no sul do Brasil com idade acima de 18 anos. **Resultados:** Nesse serviço, a incidência de DEM encontrada foi de 10% (22 pacientes), com mediana de idade de 56 anos e o sexo feminino foi o mais acometido (61%). A pele (34%) e o sistema nervoso central (34%) foram os locais mais acometidos. A maioria dos pacientes (91,3%) tinham apenas um sítio de DEM e foram diagnosticados com envolvimento extramedular no momento do diagnóstico (57,8%). Não houve associação entre a ocorrência de DEM e sexo, etnia, subtipo de LMA, presença de FLT3, CD56, alterações cariotípicas, valores de hemoglobina, leucócitos, plaquetas, desidrogenase láctica e creatinina. A sobrevida global dos pacientes com DEM foi de 26%, sem diferença significativa comparado aos pacientes sem DEM (valor de $p = 0,807$). **Discussão:** A nossa coorte encontrou dados de incidência, mediana de idade, sexo e local de acometimento semelhantes ao encontrado na literatura, exceto em relação ao SNC, em que a incidência encontrada variou de 0,6 a 2,1%. Isso pode ser justificado pelo fato do nosso estudo considerar também pacientes sintomáticos, com suspeita radiológica que foram tratados, mesmo na ausência de comprovação imuno-histoquímica ou

imunofenotipagem de líquor. Alguns estudos associam a DEM a algumas mutações moleculares (NPM1, FLT3), marcadores de citometria de fluxo (CD56) e morfologia mielomonocítica ou monocítica. Em nosso estudo, nenhum desses fatores foram significativamente associados a DEM, mas cabe ressaltar que os testes para NPM1, FLT3 e CD56 foram adicionados à rotina diagnóstica somente a partir de 2019, então apenas 8, 87 e 92 pacientes foram testados respectivamente para cada um desses exames. São relatadas na literatura várias anomalias genéticas associadas à DEM, como t(8,21), inv(16), t(8;17), trissomia do cromossomo 8, monossomia 7, além de cariótipo complexo, não identificamos em nossa série de pacientes uma relação entre alterações cariotípicas e DEM, mas 78 pacientes não tinham cariótipo disponível ou teve exame com ausência de crescimento em cultura. A sobrevida global não foi significativamente diferente ao comparar pacientes com DEM e o restante da população do estudo, semelhante a outros dados da literatura. **Conclusão:** Nosso estudo trouxe dados sobre DEM na população brasileira, assunto onde há poucas publicações. Nosso estudo não encontrou relação entre DEM com piora da sobrevida global, mas a maioria dos pacientes da nossa série era de risco adverso, fazendo com que a DEM não tivesse efeito prognóstico adverso independente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.581>

AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, HEMATOLÓGICA E IMUNOFENOTÍPICAS DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

T Callai, CC Astigarraga

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: A leucemia mieloide aguda (LMA) é a leucemia aguda mais comum em adultos, e representa cerca de 80% dos casos neste grupo, aumentando a sua incidência com a idade. O objetivo deste estudo é determinar o perfil dos pacientes portadores de leucemia mieloide aguda diagnosticada em um hospital terciário no sul do Brasil. **Material e métodos:** O presente estudo é uma coorte retrospectiva do período de janeiro de 2011 até dezembro de 2021, sendo incluídos 220 pacientes com LMA, tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com idade acima de 18 anos. **Resultados e discussão:** Nessa população, a idade mediana de acometimento por LMA foi de 56 anos, sendo mais comum no sexo feminino (54,5%) e etnia caucasiana (92,7%). 24,5% dos casos eram secundários à síndrome mielodisplásica e o subtipo mais comum foi LMA Promielocítica (21,3%), seguido da LMA monocítica (15%). Conforme a classificação da European LeukemiaNet, 11 pacientes apresentaram risco favorável, 97 pacientes risco intermediário e 112 pacientes risco adverso. 84 (38,8%) apresentaram cariótipo normal, 78 (35,5%) pacientes apresentaram cariótipo sem crescimento ou ausência do mesmo ao diagnóstico, 11 (5%) cariótipo complexo, 18 (8,2%) com translocação (15,17), 4 (1,8%) com inversão do 16 e

2 (0,9%) translocação 11q23. A mediana de leucócitos foi 10.770/mm³, hemoglobina 7,7 g/dL, plaquetas 36.000/μL e de blastos na medula óssea foi de 63%. Em relação aos protocolos de tratamento, a quimioterapia intensiva foi realizada em 141 (64,1%), quimioterapia de baixa intensidade 19 (8,6%) e terapia de suporte já ao diagnóstico foi de 60 (27,3%). Dos pacientes submetidos a quimioterapia intensiva, 90 (40,9%) apresentaram remissão, 37 (16,8%) foram refratários ao tratamento inicial e direcionados para terapia de resgate e 93 (42,3%) já definidos para tratamento paliativo. 33 pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea. Dos pacientes totais, 165 (75%) foram a óbito e 55 (25%) estão vivos até o momento. A mortalidade em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos foi de 95,7% e nos pacientes com menos de 60 anos foi de 60,3%. A maior causa de óbito em 108 (65%) foi infecciosa, de etiologia bacteriana. A sobrevida global dos pacientes em 24 meses foi de 30%. Em conformidade com a literatura, o subtipo de LMA mais frequente foi a promielocítica, a raça mais acometida foi a branca, a idade acima de 60 anos foi fator prognóstico desfavorável, ser do sexo feminino e ter realizado TCTH foram fatores que afetaram positivamente a sobrevida e a principal causa de morte foi a sepse. Diferente de outros estudos, o sexo feminino foi o mais acometido na nossa coorte e a idade média de acometimento foi menor. **Conclusão:** A maior parte dos resultados obtidos corroboram com dados da literatura e contribuem para o conhecimento e melhor manejo dos pacientes, a fim de melhorar a assistência da população portadora de LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.582>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA COM HIPERCALCEMIA

MF Pereira^a, LM Prestes^a, IM Almeida^a, LM Pinheiro^a, LF Proença^a, MFGM Fernandes^a, MS Klaus^a, NB Zeni^a, PSS Pilau^a, CF Diefenbach^b

^a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Complexo Hospitalar Astrogildo de Azevedo (HCAA), Santa Maria, RS, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) consiste na proliferação exacerbada de células B ou T imaturas, cujo clone maligno origina-se na medula óssea ou no sistema linfático. Os sintomas clássicos decorrem da infiltração medular por células neoplásicas e pela supressão de linhagens hematopoiéticas. No entanto, complicações raras como a hipercalemia secundária a LLA podem ocorrer. **Relato de caso:** Paciente masculino, 58 anos, encaminhado para avaliação hematológica devido à plaquetopenia severa. Em abril de 2024, apresentou febre intermitente e tremores, sendo diagnosticado com dengue na UBS de Santa Rosa-RS, com contagem plaquetária de 87.000/μL. O tratamento foi com manejo sintomático. Em maio, retornou com adinamia, fraqueza, dor torácica, perda de peso e dor lombar, associadas a plaquetopenia (57.000/μL) e anemia severa (Hb 6,0 g/dL), necessitando de hidratação intravenosa e transfusão de hemácias. Após alta hospitalar, o