

expressão aberrante de CD19, CAR-T CD19 induziu remissão citogenética/hematológica em 4/6 pacientes (CR), sugerindo que subgrupos moleculares que expressam antígenos “não tradicionais” podem beneficiar-se de CAR-T direcionadas a esses alvos. YIN et al. (2025) reportou que dos 10 pacientes com t(8;21) e CD19+, 100% alcançaram CR após CD19 CAR-T; 60% obtiveram CR MRD-negativa, contudo sobrevida livre curta e alta incidência de recidiva, indica eficácia inicial importante em subgrupo molecular porém necessidade de estratégias para durabilidade. A terapia com células CAR-T para LMA é promissora, mas ainda limitada. Os estudos indicam que o sucesso depende da combinação de alvos mais específicos, modulação farmacológica do microambiente e integração com transplante quando apropriado. Ensaios clínicos de maior escala serão essenciais para confirmar a eficácia e viabilizar a incorporação da estratégia no manejo da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104528>

ID - 3063

DESVENDANDO A NPM1 TIPO I NA LMA: O PODER DO SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO

MA Chaves, NAHL Silva, PHFdC Las Casas, MS Magalhães, VdL Oliveira, CF Santiago, GP Siqueira, ML Silva, MJAd Sousa, JL Vendramini

Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Relato de Caso. **Objetivo:** Evidenciar a importância do acesso ao NGS no diagnóstico de Leucemias Mieloides Agudas (LMA) com mutações definidoras não detectadas por técnicas convencionais de biologia molecular. **Material e métodos:** Relato de caso clínico. **Descrição do caso:** Paciente JCPN, 52 anos, previamente hígido, foi encaminhado ao ambulatório de Hematologia do Sistema Único de Saúde (SUS) para investigação de bicitopenia. Apresentava hemoglobina de 6,2 g/dL, plaquetas de 50.000/mm³ e leucócitos totais de 4.750/mm³ (2.090 segmentados). Foram excluídas causas carenciais, infecciosas e reumatológicas. Diante da gravidade das citopenias e da presença de blastos em sangue periférico, procedeu-se à propedêutica medular. O mielograma mostrou infiltração por 10,5% de mieloblastos (confirmado em duas ocasiões). A imunofenotipagem evidenciou 7,3% de blastos com marcadores mieloides. O cariótipo apresentou 45,X,- Y [19]/46,XY[1]. A biologia molecular convencional não revelou alterações definidoras de LMA: NPM1, CBFB, PML-RARa, BCR-ABL (p210 e p190), FLT3-ITD/TKD e AML1-ETO foram negativos. Nesse contexto, o diagnóstico provisório foi LMA/SMD, conforme classificação WHO 2022. O paciente teve acesso ao NGS, que revelou: Mutação TKD em FLT3; Mutação em hotspot de NRAS; Mutação do tipo nonsense em WT1; Inserção frameshift no gene NPM1, subtipo I. Assim, foi estabelecido o diagnóstico definitivo de Leucemia Mieloide Aguda NPM1 mutado, com risco citogenético e molecular favorável,

segundo a European Leukemia Net 2022. A mutação NPM1 tipo I não é detectável pelos testes moleculares convencionais que pesquisam apenas o subtipo A, explicando o falso-negativo inicial. O paciente foi considerado elegível para quimioterapia intensiva, atingindo remissão morfológica e doença residual mínima (DRM) negativa por citometria de fluxo já após a primeira indução. Permanece em remissão após ciclos subsequentes. O seguimento da DRM é feito exclusivamente por citometria de fluxo, uma vez que a mutação tipo I não é quantificável por PCR convencional. **Discussão:** Apesar de disponível desde os anos 2000, o NGS ainda não é amplamente acessível no SUS, o que contribui para atrasos no diagnóstico e tratamento, afetando diretamente os desfechos clínicos. Casos de LMA com infiltração medular inferior a 20% de blastos, cariótipos sem alterações definidoras e biologia molecular negativa exigem ferramentas diagnósticas mais sensíveis, como o NGS. As mutações no gene NPM1 ocorrem em aproximadamente 30% das LMA de novo. Mais de 50 mutações diferentes já foram descritas, a maioria no éxon 11. Os subtipos mais comuns são: A (72%), B (12%) e D (4%). A mutação do tipo I, identificada neste caso, é rara e, por isso, não é reconhecida por técnicas tradicionais de PCR, dificultando tanto o diagnóstico inicial quanto o seguimento por DRM. **Conclusão:** Este caso destaca a relevância do acesso ao NGS para diagnóstico e estratificação prognóstica em LMA, especialmente em pacientes com perfil clínico e laboratorial atípico. Além disso, evidencia a limitação das metodologias convencionais na detecção e monitoramento de mutações raras, como a NPM1 tipo I. É fundamental ampliar o acesso a tecnologias diagnósticas avançadas no SUS e desenvolver métodos capazes de quantificar mutações menos comuns, a fim de otimizar o manejo e seguimento dos pacientes com Leucemia Aguda.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104529>

ID - 837

DEVELOPMENT OF A STEMNESS MOLECULAR SIGNATURE BY MACHINE LEARNING FOR PROGNOSTIC PREDICTION AND IDENTIFICATION OF THERAPEUTIC VULNERABILITIES IN ACUTE MYELOID LEUCEMIA

AMG de Aguiar^a, JLC da Silva^a, VJ da Silva^a, MT Reis-Silva^a, LP Santos^a, PLdF Neto^a, MT Bessoni^a, IC Santos^a, DA Pereira-Martins^b, MAC Bezerra^a, AR Lucena-Araujo^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

^b University Medical Center Groningen, Groningen, Holand

Introduction: In Acute Myeloid Leukemia (AML), leukemic stem cells (LSCs) play a critical role in disease initiation and in sustaining the leukemic bulk of immature cells, which infiltrate the bone marrow and other tissues, leading to clinical symptoms. Due to its marked heterogeneity, AML comprises

distinct cellular subtypes with varying degrees of immaturity (stemness), contributing to treatment resistance through the persistence of a quiescent population. Although stemness pathways have been explored using molecular signatures such as LSC17, current scoring systems often fail to uncover therapeutic vulnerabilities. Furthermore, the large volume of data associated with cellular immaturity may include irrelevant variables that compromise precision. **Objectives:** This project aims to integrate and refine stemness-related gene signatures using machine learning to identify key cellular dependency processes that could support the development of more effective risk-adjusted therapies. **Material and methods:** For model training, transcriptomic and clinical data from 121 AML patients in The Cancer Genome Atlas (TCGA) were used. A total of 137 functionally validated stemness-associated genes were included and modeled using LASSO regression (via the glmnet package in R), with overall survival as the response variable. The model's robustness and generalization capability were evaluated in independent cohorts (BEAT-AML, HOVON, GSE71014, GSE37642). Patients were stratified into high- and low-risk groups using the cutpointr package. To confirm the biological relevance of the index in terms of cellular immaturity, immune cell deconvolution was performed using CIBERSORTx. Additionally, differential expression analyses employing Gene Ontology (GO) and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) were used to identify pathways differentially enriched between groups. **Results:** The final LASSO model yielded a six-gene prognostic panel—SPI6 (Stemness Prognostic Index 6): TFPT, CALCRL, IL2RA, PLXNC1, SPINK2, and IL3RA. Model validation (Harrell's C-index, $\lambda = 0.06$) demonstrated strong predictive performance, with SPI6 outperforming (AUC = 0.742) the established LSC17 signature (AUC = 0.612). After dichotomize patients into high and low SPI6 groups, Kaplan-Meier analysis revealed significantly poorer overall survival among patients in the high SPI6 group ($p < 0.0001$), a finding consistently validated across all external cohorts (BEAT-AML, HOVON, GSE71014, GSE37642). In multivariate Cox regression analyses, adjusted for confounders such as white blood cell count (WBC), gender, age and ELN risk stratification, SPI6 remained an independent and significant predictor of prognosis in all datasets ($p < 0.001$). CIBERSORTx analysis showed a higher proportion of primitive (immature) cells in the high SPI6 group. GO-based differential expression analysis revealed reduced dependence on mitochondrial metabolism in high-risk patients. This was supported by GSEA, which identified negative enrichment of the oxidative phosphorylation pathway (NES = -2.07, FDR = 0.003) and positive enrichment of the cholesterol metabolism pathway (NES = 1.5, FDR = 0.01) in the SPI6-high group. **Discussion and conclusion:** In summary, this study developed and validated a novel six-gene stemness-based prognostic index for AML. SPI6 outperformed existing markers (LSC17) and was strongly associated with poor survival and distinct metabolic profiles, supporting future drug repurposing strategies for high-risk patients.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104530>

ID - 1444

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E TRICOLEUCEMIA CONCOMITANTES: RELATO DE CASO

CL Ribeiro, B de Souza Hack, L Russo Soares, R Soares de Abreu, A Cristina Fenili, F de Lima Moreno, ME Zanella Capra, S Vidor, T de Brum Soares, M Ochoa Ughini, B Machado Ribeiro, D Brum Lamaison, L Costa Guimarães Trindade, R Schander Ferrelli

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O termo "leucemia mieloide aguda" se refere a um grupo heterogêneo de doenças hematológicas malignas caracterizada pela proliferação clonal de precursores mielóides imaturos na medula óssea, sangue periférico e, eventualmente, em outros tecidos. É a leucemia mais prevalente na população, com uma idade média ao diagnóstico de 68 anos, sendo mais comum no sexo masculino. A tricoleucemia, por sua vez, é uma rara neoplasia linfoproliferativa crônica, classificada como uma leucemia de células B maduras, caracterizada por células leucêmicas distintas que infiltram medula óssea e baço e, menos comumente, o fígado e linfonodos. Representa 2% das leucemias linfóides e afeta predominantemente homens de meia-idade. A tricoleucemia também pode se manifestar com citopenias, esplenomegalia e infecções recorrentes secundárias. Muitos pacientes são assintomáticos com achados incidentais em exames complementares. A concomitância ou sobreposição de LMA e tricoleucemia em um mesmo paciente é extremamente incomum, sendo escassos os casos descritos na literatura. Tal associação impõe desafios diagnósticos e terapêuticos relevantes, além de implicações prognósticas. Neste relato, descrevemos o caso de um paciente diagnosticado com leucemia mieloide aguda com achados histopatológicos de tricoleucemia, discutindo abordagens terapêuticas e revisando a literatura disponível sobre essa associação. **Descrição do caso:** Paciente sexo masculino, 68 anos, hipertenso e diabético. Procurou atendimento médico por fadiga, palidez mucocutânea e prostração. Na admissão foram realizados exames laboratoriais que evidenciaram pancitopenia. Na sequência, foi realizado aspirado e biópsia de medula óssea. Identificada infiltração por células blásticas no anatomopatológico e na imunofenotipagem presença de 26% de células de linhagem mieloide imaturas, que expressam antígenos mielóides CD13, CD33 e mieloperoxidase intracitoplasmática, e presença de 9% de células de linhagem B maduras clonais, que expressam os antígenos CD19, CD20, CD79b, CD22 e imunoglobulina de cadeias leve kappa de superfície, em associação com expressão de CD103, CD305, CD200 e CD11c, exame compatível com leucemia mieloide aguda e tricoleucemia, respectivamente. Optou-se por realizar o tratamento quimioterápico com protocolo de terapia de indução com 7+3 (daunorrubicina D1 – D3 em associação com citarabina D1 – D7). No 10º dia de internação, paciente