

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife, PE, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Genética,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE, Brasil

Introdução: Mutações no gene da tirosina quinase 3 (FLT3) são alterações genéticas frequentes na Leucemia Mieloide Aguda (LMA), ocorrendo em até 30% dos casos. As principais variantes, duplicações internas em tandem (FLT3-ITD) e mutações no domínio da tirosina quinase (FLT3-TKD), ativam vias que promovem a proliferação de blastos leucêmicos. O impacto prognóstico dessas mutações, no entanto, é complexo e modulado por fatores como carga alélica, etnia do paciente e o perfil de co-mutações. **Objetivos:** Analisar o impacto das mutações FLT3-ITD e FLT3-TKD no prognóstico e conduta terapêutica de pacientes com LMA, considerando fatores clínicos e moleculares. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica descritiva por meio da análise de artigos nas bases de dados Pubmed, ScienceDirect e Scielo, publicados nos últimos 5 anos, utilizando os descritores “acute myeloid leukemia (AML)” e/ou “FLT3-TKD mutations” e/ou “FLT3-ITD mutations”. Os critérios de seleção incluíram artigos originais e revisões que abordassem o impacto prognóstico e terapêutico das mutações FLT3-ITD e FLT3-TKD em humanos. **Discussão e conclusão:** A mutação FLT3-ITD é um marcador consistente de prognóstico adverso. Sua alta carga alélica se correlaciona com maior contagem de leucócitos, maior percentual de blastos, pior classificação de risco (ELN 2017) e dificuldades na obtenção da doença residual mínima (DRM) negativa. Além disso, a mutação FLT3-ITD está associada com maior probabilidade de recaída e menor sobrevida global (OS) dos pacientes. Em contrapartida, o impacto prognóstico da FLT3-TKD é mais complexo e controverso, podendo variar entre etnias, observando que a mutação está associada a um prognóstico adverso para caucasianos, mas a um favorável para asiáticos. A presença de FLT3-TKD pode ser favorável quando co-ocorre com FLT3-ITD em pacientes tratados com transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, mas desfavorável em outros subgrupos, como na LMA com a fusão RUNX1::RUNX1T1. Do ponto de vista terapêutico, a FLT3-ITD é um alvo validado. Além dos inibidores diretos, novas estratégias são exploradas, como a inibição da via da síntese de ácidos graxos (FASN), que atua a jusante da sinalização do FLT3. A partir dos resultados, é possível concluir as mutações FLT3-ITD e FLT3-TKD têm impactos prognósticos distintos. A FLT3-ITD confere um risco consistentemente elevado, mas o efeito da mutação FLT3-TKD é heterogêneo, dependendo do contexto étnico e molecular do paciente. Portanto, a decisão terapêutica precisa integrar a análise da carga alélica, o status da DRM e a presença de co-mutações para uma estratificação de risco e a escolha terapêutica mais assertiva.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104552>

ID - 402

IMPACTO DO MICROAMBIENTE TUMORAL E DE ALTERAÇÕES MOLECULARES NA RECAÍDA DE PACIENTES COM EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B COM ETV6::RUNX1

MM Simões ^a, PMC Rosseti ^b, MC Ribeiro ^b,
RM Pontes ^b, BVM Henrique ^b, R Camargo ^b,
BC Guido ^b

^a Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília,
DF, Brasil

^b Laboratório de Pesquisa Translacional (LPT),
Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB),
Brasília, DF, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfóide Aguda de células B precursoras (LLA-B) é o subtipo mais comum na infância, sendo que cerca de 25% dos casos apresentam a fusão ETV6::RUNX1, geralmente associada a bom prognóstico e altas taxas de sobrevida. No entanto, recaídas tardias têm sido relatadas em até 20% dos casos, levantando a hipótese de que alterações moleculares adicionais possam coexistir com a fusão ETV6::RUNX1 e contribuir para desfechos desfavoráveis em um subconjunto de pacientes. Um fator relevante para tentar identificar um perfil dos pacientes com recaídas é a compreensão dos ensaios utilizados para a estratificação de risco. Nesse contexto, o sequenciamento de nova geração (NGS) tem se destacado por permitir a identificação ampla de alterações genéticas, facilitando o diagnóstico molecular e o monitoramento da progressão da doença. Além disso, o microambiente medular tem ganhado atenção por sua influência na resposta terapêutica. Interações entre células estromais e tumorais podem favorecer a progressão da leucemia, e estudos sobre essas interações têm apontado possíveis alvos terapêuticos. Compreender tanto os fatores moleculares quanto o microambiente pode contribuir para estratégias mais eficazes na prevenção de recaídas e no manejo da LLA-B. **Objetivos:** O objetivo do estudo foi analisar o perfil molecular e o microambiente tumoral de pacientes pediátricos do Hospital da Criança de Brasília, diagnosticados entre 2012 e 2022, com leucemia linfoblástica aguda do tipo B que apresentam fusões gênicas ETV6::RUNX1, a fim de identificar fatores associados à remissão completa ou à ocorrência de recaídas. **Material e métodos:** Amostras de medula óssea de pacientes com LLA-B foram utilizadas para a avaliação do microambiente tumoral por citometria de fluxo, com foco na proporção das subpopulações de células estromais (endoteliais e mesenquimais). O NGS foi realizado com um painel de 156 genes, utilizando RNA total para identificar fusões, variantes genéticas e perfis de expressão gênica. A análise estatística abrangeu o uso de curva ROC para predição de recaída, Kaplan-Meier para sobrevida livre de eventos, teste

de log-rank e regressão de Cox para fatores prognósticos, por meio dos softwares GraphPad Prism e SPSS, com significância de 5%. **Resultados:** Dentre os 69 pacientes incluídos no estudo, 9 pacientes apresentaram recaída, dos quais 2 vieram a óbito, resultando em uma taxa de sobrevivência livre de eventos de 73%. O estudo identificou que o aumento de células estromais no D33 foi associado a maior risco de recaída e óbito. Variantes em IKZF1, BCL2 e NUP98 foram identificadas em pacientes que recidivaram, sugerindo impacto da evolução clonal. Fusões como RUNX1-CTC1 e a superexpressão de SET também podem estar relacionadas a um pior prognóstico neste subgrupo molecular. **Discussão e conclusão:** A detecção de novas fusões gênicas e a evolução clonal reforçam a necessidade de uma abordagem integrada entre caracterização molecular e avaliação do microambiente para aprimorar a estratificação de risco. Desse modo, o estudo destaca o potencial das tecnologias avançadas e a importância da análise integrada molecular e do microambiente tumoral para aprimorar a estratificação de risco e prevenir recaídas na LLA-B.

Referência:

Oliveira E, Santos T, Laranjeira AB, Figueiredo AB, Yunes JA, Brandalise SR, et al. Bone marrow stromal cell regeneration profile in treated B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia patients: association with MRD status and patient outcome. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3088. doi:10.3390/cancers14133088.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104553>

ID - 2662

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE VANGUARDA DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMO FILADÉLFIA NEGATIVO

M Prisco de Souza, L Ferreira Alves, V Cavalcante Monici, JV Macedo da Cunha, AC Pierote Rodrigues Vasconcelos, A Bernardes Maciel, N de Oliveira Maciel, L Lourenço da Rocha Matos, GL de Souza Cordeiro, LK Alves da Rocha

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) Philadelphia-negativa (Ph-) difere da LLA Ph+ por não apresentar a fusão gênica BCR-ABL1, que define um alvo terapêutico específico. Tradicionalmente, o tratamento da LLA Ph- é baseado em quimioterapia intensiva e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (alo-TCTH). Embora essas estratégias possam ser eficazes, estão associadas a alta toxicidade. **Objetivos:** Abordar a incorporação de terapias imunológicas que vem transformando o cenário terapêutico e promovendo aumento das taxas de remissão e sobrevida, com menor agressividade terapêutica. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa com foco em imunoterapias aplicadas à LLA Ph-. A busca ocorreu na base PubMed, utilizando os descritores: Philadelphia Chromosome Negative Acute Lymphoblastic Leukemia AND Therapies. Foram

incluídos apenas artigos de revisão publicados a partir de 2020, com exclusão de ensaios pré-clínicos e trabalhos direcionados à padronização metodológica. Entre os 46 artigos inicialmente identificados, foram selecionados 14 que abordaram terapias imunológicas específicas para LLA Ph-, como anticorpos biespecíficos, conjugados anticorpo-droga e células CAR-T. Os estudos escolhidos apresentaram dados clínicos objetivos, como taxas de remissão e sobrevida. **Discussão e conclusão:** As imunoterapias analisadas demonstraram avanços expressivos no manejo da LLA Ph-. O blinatumomabe, anticorpo biespecífico que une linfócitos T a células B leucêmicas, elevou significativamente as taxas de remissão e sobrevida quando administrado após a quimioterapia ou em casos de recidiva, superando a quimioterapia isolada. O inotuzumabe ozogamicina, um anticorpo conjugado a agente citotóxico, obteve taxa de remissão de 80,7% em pacientes refratários, comparada a 29,4% dos tratados apenas com quimioterapia ($p < 0,001$). A terapia com células CAR-T, que reprograma linfócitos T do próprio paciente para reconhecer o antígeno CD19, alcançou remissão completa em 81% dos casos, com sobrevida livre de eventos em 12 meses estimada em 50%. O uso do blinatumomabe e do inotuzumabe reduziu significativamente a necessidade de quimioterapia intensiva, contribuindo para um perfil terapêutico mais tolerável. Contudo, essas estratégias não estão isentas de efeitos adversos. O blinatumomabe pode causar febre e sintomas neurológicos transitórios, enquanto o inotuzumabe apresenta risco de toxicidade hepática. A terapia CAR-T realmente apresenta eficácia superior, porém é tecnicamente complexa, onerosa, restrita a centros especializados e associada a efeitos imunológicos e neurológicos graves. Além disso, a perda da expressão do antígeno CD19 por parte das células leucêmicas limita a eficácia em alguns casos. Apesar desses desafios, as imunoterapias ampliaram consideravelmente as perspectivas de remissão e sobrevida, redefinindo o padrão de tratamento da LLA Ph-. A imunoterapia tem remodelado o manejo da LLA Ph-, oferecendo opções mais específicas, eficazes e potencialmente menos tóxicas. No entanto, limitações persistem, incluindo outros tipos de efeitos adversos, custos elevados e necessidade de infraestrutura especializada, além da ocorrência de outros mecanismos de escape tumoral, apesar de reconhecidos avanços terapêuticos. Diante disso, estratégias terapêuticas personalizadas, que combinem eficácia e segurança, tornam-se cada vez mais necessárias e factíveis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104554>

ID - 2823

INIBIÇÃO DO EIXO IGF1R-IRS1/2 COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA FLT3-ITD

D Bastos Santos, MA de Melo, F Traina

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A reprogramação metabólica é uma característica do câncer, essencial para sustentar a leucemogênese e promover a resistência às terapias. Na leucemia mieloide aguda