

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

(LMA), a alta dependência da glicólise e da fosforilação oxidativa (OXPHOS) está frequentemente associada a prognósticos ruins, e a inibição do metabolismo mitocondrial demonstrou ser uma oportunidade terapêutica. A mutação FLT3-ITD desvia o metabolismo da glicose para o ciclo de Krebs. A via da insulina, composta pelo receptor de insulina (INSR), pelo receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1R) e pelos substratos do receptor de insulina (IRS1-4), é ativada pelo IGF1 e pelo IGF2. A via da insulina regula as vias PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MEK-ERK e MAPK, que promovem a proliferação, a captação de glicose e a evasão da apoptose. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi investigar e comparar a expressão gênica dos componentes da via de insulina em LMA e os efeitos dos inibidores IGF1R-IRS1/2 e FLT3 em neoplasias mieloides com mutações FLT3. **Material e métodos:** Foram empregadas análises *in silico* (The Human Protein Atlas para análise da expressão dos alvos pelos tecidos, TCGA para análise de expressão gênica dos pacientes de LMA vs Normal e DepMap para análise do score de dependência das linhagens de LMA), além de ensaios *in vitro*, como viabilidade (MTT), Apoptose (Annexin V/PI), e Proliferação (Ki67). **Resultados:** A análise do transcriptoma de diferentes tecidos humanos, do The Human Protein Atlas, revelou que IRS2 é mais expresso na medula óssea do que em outros tecidos, enquanto não foi observada expressão gênica diferencial do IGF1R e do IRS1 entre a medula óssea e os demais tecidos. Em uma coorte do TCGA, foi observada elevada expressão dos genes da via da insulina em amostras de LMA em comparação com células normais da medula óssea ($p < 0,05$), e relevância biológica (calculado pelo dependence score) dos genes da via de insulina em linhagens de LMA FLT3-ITD. Em linhagens MOLM-13 e MV4-11, ambas FLT3-ITD, o tratamento com os inibidores de IGF1R-IRS1/2, Linsitinib e NT-157, como monoterapia reduziu a viabilidade celular (MTT) de maneira dose e tempo-dependentes (com IC50 de 42.09 e 20.04 nM [PKC], 0.86 e 0.49 nM [AC220], 8.82 e 8.81 μ M [Linsitinib], 2.44 e 2.40 μ M [NT-157] para a linhagem MV4;11 e MOLM-13 respectivamente); aumentou a apoptose (Annexin-V/PI) em 24h para a MOLM-13 nas maiores doses dos inibidores enquanto para a MV4;11 apenas com 0.8 μ M de NT-157. Em 48h ambas as linhagens sofreram apoptose dose-dependente com efeitos mais proeminentes do Linsitinib (20 μ M) na MV4;11 e do NT-157 (0.8 μ M) na MOLM-13. Todos os inibidores diminuíram a proliferação celular (Ki67), com efeitos mais drásticos associados aos inibidores de FLT3 e o Linsitinib (10 e 20 μ M), e apenas nas doses mais altas do NT-157 (0.8 μ M). O tratamento combinado de inibidores de FLT3 (FLT3i) (PKC [midostaurin] e AC220 [quizartinib]) com os inibidores Linsitinib e NT-157 resultou em um efeito aditivo entre PKC-Linsitinib, PKC-NT157 e AC220-Linsitinib em ambas as linhas celulares (MOLM-13 e MV4; 11) e um efeito sinérgico entre AC220-NT157 (pontuação ZIP de 11,61) após 48 horas de tratamento. **Discussão e conclusão:** Em conjunto, essas descobertas sugerem que a inibição do eixo IGF1R-IRS1/2, em monoterapia ou em combinação com inibidores de FLT3, poderia representar um tratamento alternativo para pacientes com LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104555>

ID - 3018

INTEGRAÇÃO DA ESTRATIFICAÇÃO MOLECULAR NA LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA RECÉM DIAGNOSTICADA: USO DE FLAG-IDA + GENTUZUMABE OZAGAMICINA PARA OTIMIZAÇÃO DA RESPOSTA EM MUTAÇÕES NPM1 E FLT3-ITD

DFC Neto, MP Luizon, CP Oliveira, EJW Franco, MM Paulo, LWC Branco, MRL Perugini, LGR Barbosa, ER Mattos

Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia decorrente de um distúrbio proliferativo clonal de precursores imaturos mieloides da medula óssea (MO). Sua incidência aumenta com a idade com pico em torno dos 60 anos. O diagnóstico é feito por meio da identificação de blastos (20% ou mais) no sangue periférico ou MO, na presença de mutações associadas à mielodisplasia ou mutação de TP53 quando blastos entre 10-19%. Após o diagnóstico, é fundamental a estratificação de risco, que é feita por estudo genético e molecular, impactando na decisão terapêutica prognóstica. **Descrição do caso:** L.L.F., feminina, 39 anos, previamente hígida. Há 3 meses iniciou fadiga com piora progressiva associada à pancytopenia. Mielograma com infiltrado por blastos (40% da celularidade total), imunofenotipagem da MO compatível com LMA sem maturação. Iniciada quimioterapia (QT) intensiva: protocolo 7 + 3, coletados painel de mutações mieloides - NGS e cariótipo par estratificação prognóstica. Diante de resultado parcial de NGS com presença de mutação FLT3-ITD, foi classificada como risco intermediário e associada Midostaurina à 1ª indução, com remissão completa (RC) ao término. Só então foi liberado resultado final de NGS: mutações FLT3-ITL NPM1, NRAS; cariótipo 46XX. Diante desses resultados, foi realizada 2ª indução com esquema FLAG-Ida e Gemtuzumabe Ozogamicina (GO), apresentando RC na avaliação de doença residual mensurável (DRM) e pesquisa de mutação do gene FLT3 por PCR não detectada. Em seguida, submetida a 2 ciclos de consolidação com Citarabina, mantendo RC com DRM negativa, em seguimento ambulatorial e monitorização molecular trimestral, não indicado transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). **Conclusão:** Pacientes portadores de LMA e idade inferior a 50 anos, independentemente do risco citogenético, recebem QT de indução com protocolo 7 + 3, como realizado nesse caso. Após identificada a presença de mutação FLT3-ITD, foi associada Midostaurina ao esquema terapêutico, de acordo com o estudo Ratify, que mostrou que essa associação possibilita aumento de sobrevida. Assim sendo, a programação inicial seria QT intensiva, avaliação de TCTH e manutenção com Midostaurina por 12 meses, tratamento mais prolongado e intenso. Todavia, com resultado final de NGS, foi constatada mutação de bom prognóstico (NPM1), superando os efeitos de mau prognóstico das outras mutações, o que possibilitou intensificar QT na indução, conforme descrito em literatura. Diante disso, foi possível modificar protocolo quimioterápico da 2ª indução para FLAG-Ida e GO, além de 2 ciclos de