

submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH-A) na primeira RC nos grupos AI e II, respectivamente. Após um acompanhamento mediano de 3,5 anos, a SLP estimada em 3 anos foi superior no grupo II 54,1% (IC95% 34,1-70,4%) vs 33,3% no grupo AI (IC95% 18,2-49,2%), teste log-rank, $p = 0,005$. A mortalidade relacionada ao tratamento e a mortalidade por recidiva foram: 28,9% e 17,0% no grupo II, em comparação com 39,4% e 27,3% no grupo AI. Na análise multivariada, o tratamento por protocolos de II (OR 0,22, IC95% 0,06-0,82, $p = 0,025$) e o TCTH-A (OR 0,60, IC95% 0,10-1,10, $p = 0,020$) foram associados à SLP superior. **Discussão e conclusão:** Este estudo demonstra experiência positiva ao incorporar protocolos de intensidade intermediária adaptados, St. Jude Total XVI e COG-ALL0434, no tratamento de LLA-B e LLA de células T, respectivamente, seguidos de TCTH-A na maioria dos pacientes. Diante desses achados, destaca-se que o uso de protocolos pediátricos de II, adaptados para a população adulta, pode oferecer um equilíbrio melhor entre eficácia e toxicidade em LLA, especialmente em contextos de recursos limitados, proporcionando maior sobrevida livre de progressão e menor mortalidade relacionada ao tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104638>

ID - 1053

QUANTUM-WILD: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF QUIZARTINIB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY AND AS SINGLE-AGENT MAINTENANCE IN FLT3-ITD –NEGATIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA

P Montesinos^a, D Azzi-Nogueira^b, J Cheong^c, N Daver^d, AT Fathi^e, MJ Levis^f, S Luger^g, T Miyamoto^h, EN Olivaⁱ, AE Perl^g, C Récher^j, L Bullinger^k, J Wang^l, AM Zeidan^m, L Liuⁿ, Y Duongⁿ, K Imadalouⁿ, K Alexisⁿ, A Naharⁿ, K Burnsⁿ, HP Erba^o

^a Hematology, Hospital Universitari I Politècnic La Fe and Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA) Group, Valencia, Spain

^b Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda., São Paulo, Brazil

^c Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea

^d Department of Leukemia, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, United States

^e Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, United States

^f Johns Hopkins University, Baltimore, United States

^g University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

^h Department of Hematology, Institute of Medical Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

ⁱ Hematology Department, London North West University Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom

^j Service d'hématologie, Centre Hospitalo-universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-OncoPole, Université de Toulouse, UPS, Service d'hématologie, Toulouse, France

^k Department of Hematology, Oncology and Cancer Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

^l State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Disease, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin, China

^m Department of Internal Medicine, Section of Hematology, Yale School of Medicine, New Haven, United States

ⁿ Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, United States

^o Duke Cancer Institute, Durham, United States

Introduction: Quizartinib (Quiz) is an oral, selective, type-II FMS-related tyrosine kinase 3 (FLT3) inhibitor with potent activity against wild-type FLT3, FLT3-internal tandem duplications (ITDs), and other kinase domain variants. Quiz is approved for patients with FLT3-ITD-positive newly diagnosed (ND) acute myeloid leukemia (AML) based on the QuANTUM-First trial (ClinicalTrials.gov: NCT02668653) results. FLT3 gene mutations are observed in ~ 30% of AML cases, most commonly as ITDs, but they are not the only mechanism affecting FLT3 activation. Elevated FLT3 receptor expression is observed in nearly all AML cases, and high levels of FLT3 gene expression are detected in 70–100% of AML blasts, independent of the presence of FLT3 mutations, potentially contributing to leukemic cell survival and proliferation. Evidence from preclinical and clinical studies supports Quiz activity in FLT3-ITD-negative AML. In the randomized, placebo-controlled, phase 2 QUIWI trial, the addition of Quiz to Induction and Consolidation chemotherapy, followed by up to 12 months of single-agent quiz Maintenance for patients achieving complete remission (CR) or CR with incomplete count recovery (CRi), significantly prolonged overall survival (OS) versus placebo in patients with ND FLT3-ITD-negative AML. QuANTUM-Wild is an ongoing, global, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial evaluating Quiz with standard induction/consolidation chemotherapy and as maintenance monotherapy in patients with ND FLT3-ITD-negative AML (ClinicalTrials.gov: NCT06578247). **Material and methods:** Eligible patients are aged 18–70 years with ND FLT3-ITD-negative AML defined as FLT3-ITD allelic frequency < 5%. Treatment includes standard induction with cytarabine and an anthracycline plus Quiz/placebo for 14 days (up to 2 cycles), followed by up to 4 cycles of consolidation with high-dose cytarabine and Quiz/placebo for 14 days (+/- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at investigator discretion), and then single-agent maintenance with Quiz/placebo in 28-day cycles for up to 36 cycles. Patients are randomized 2:2:1 into 3 arms: Arm A (Quiz in all phases), Arm B (placebo in all phases), or Arm C (Quiz in induction/

consolidation and placebo in maintenance). Quiz is administered at 60 mg once daily and reduced to 30 mg if combined with strong CYP3A inhibitors. The primary endpoint is OS between Arms A and B. Secondary endpoints include OS between Arm C and Arm B (descriptive), event-free survival, relapse-free survival, complete remission rate and duration, measurable residual disease (by FLT3-ITD in all patients and by NPM1/CBF if present), and safety between Arm A vs Arm B. Planned enrollment is ~700 patients, with 280 each in Arms A and B, and 140 in Arm C. Enrollment is currently ongoing and approximately 260 sites are planned across North and South America, Europe, Asia, and Australia. This study is sponsored by Daiichi Sankyo Co., Ltd. © American Society of Hematology (2024). Reused with permission.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104639>

ID - 1890

REGULAÇÃO EPIGENÉTICA E RESPOSTA ANTIOXIDANTE COMO CHAVES DA RESISTÊNCIA AO ÁCIDO GÁLICO EM KG-1

RC Gonçalves^a, ASS Duarte^b, AB Zangirolami^b, KPV Ferro^b, NG Amor^b, FS Niemann^b, STO Saad^b, MC Alvarez^a

^a Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil

^b Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT do Sangue), Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: O ácido gálico (AG) é um polifenol presente em frutas, chás e outras plantas, com potencial antitumoral e antioxidante demonstrado em diversos tipos de câncer. Apesar desses efeitos promissores, a resposta celular ao AG pode variar conforme as características moleculares de cada linhagem celular. **Objetivos:** Investigar o impacto do AG sobre morte celular, estresse oxidativo, ciclo celular, e autofagia nas linhagens de leucemia mieloide aguda (LMA) KG-1 e U937. **Material e métodos:** As linhagens KG-1 e U937 foram tratadas com AG a 75 μ M por 24 e 48 horas. Ensaios por citometria de fluxo foram utilizados para avaliar Apoptose (Anexina V/PI), Espécies reativas de oxigênio (EROs) (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA)), Ciclo celular (Iodeto de propídeo (PI)), Autofagia (Cyto-ID green) e a proliferação celular foi monitorada de 6 a 48 horas (Carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE)). A expressão de proteínas e genes envolvidos nas vias de apoptose, estresse oxidativo, ciclo celular e modificações epigenéticas foram avaliadas por Western blot e RT-qPCR, respectivamente. **Resultados:** • U937: O AG induziu apoptose acentuada (7,44% $\rightarrow$ 45,82%), aumento de ROS (~20%), bloqueio parcial em G2/M e redução da proliferação em 48 h (33,15 $\rightarrow$ 25,62). Observou-se aumento de autofagia basal (9,55 $\rightarrow$ 14,1). O tratamento induziu aumento das proteínas BAX e BIM, diminuição de NRF2 e de HDAC2. Houve aumento da expressão gênica de CCND1 e CDK4, possivelmente como resposta compensatória ao bloqueio proliferativo e à indução de morte celular. • KG-1: O AG não alterou

significativamente a apoptose, promoveu diminuição de EROs, manteve a proliferação estável e não induziu autofagia. O tratamento com AG aumentou a expressão ao nível de proteína de NRF2, DNMT1, DNMT3 e HDAC2, e não alterou a expressão genica de CCND1 e CDK4, sugerindo que a ativação epigenética repressiva contribui para a resistência funcional ao AG. **Discussão e conclusão:** O AG apresentou ação pró-apoptótica e moduladora epigenética diferencial nas linhagens de LMA estudadas. Em U937, a combinação de aumento de EROs, alteração de ciclo celular e redução de proteínas envolvidas nas modificações epigenéticas esteve associada à citotoxicidade. Em KG-1, o aumento de NRF2, DNMTs e HDAC2, sem modulação de CCND1/CDK4, sustenta a hipótese de que a ativação antioxidante associada a repressão epigenética contribui para a manutenção da viabilidade celular e resistência ao AG.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104640>

ID - 1711

RELATO DE CASO CLÍNICO: LEUCEMIA AGUDA DE FENÓTIPO MISTO COM EVOLUÇÃO PARA ACOMETIMENTO DO SNC

WS Chaves, DR de Alemida, DH Goncalves Gontijo, J de Quadros, B Osmarin Turra, VDO Linsbinski

Hospital de Clínicas de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil

Introdução: As leucemias agudas de fenótipo misto (LAMF) representam um subgrupo raro de leucemias agudas, com incidência inferior a 5% dos casos. São caracterizadas pela presença de blastos leucêmicos que expressam simultaneamente marcadores de diferentes linhagens hematopoiéticas, geralmente linfóide e mieloide. A heterogeneidade biológica dessas neoplasias resulta em apresentações clínicas variadas, respostas terapêuticas imprevisíveis e prognóstico reservado. A inversão do cromossomo 16 [inv(16) (p13q22)], mais comumente associada à leucemia mieloide aguda com eosinofilia, é incomum nas LAMF, mas, quando presente, pode influenciar significativamente o comportamento biológico da doença. O acometimento do sistema nervoso central (SNC) nesses casos é evento de grande impacto prognóstico, relacionado a maior risco de recaída e menor sobrevida global. Este relato descreve um caso de LAMF B/mieloide com inv(16) e evolução desfavorável por infiltração do SNC e complicações infecciosas graves. **Descrição do caso:** Paciente masculino, 31 anos, admitido em janeiro de 2025, histórico de hidrocefalia por estenose aquedutal tratada com derivação ventricular externa em 2019. Apresentava dispneia aos pequenos esforços, cefaleia, calafrios e taquicardia. O hemograma inicial revelou pancitopenia grave (hemoglobina 3,0 g/dL, hematócrito 8,7%, plaquetas 41.000/mm³) e 35% de blastos circulantes. A imunofenotipagem evidenciou duas populações anormais: clonal mieloide (41,5%) e clonal de células B (3,7%), ambas com fenótipos aberrantes. O cariótipo revelou inv(16)(p13q22). Foi iniciado protocolo quimioterápico GRAAL, com evolução marcada por neutropenia febril recorrente,