

protocolos terapêuticos, como GBTLI e BFM, resultaram em melhores taxas de sobrevida global, porém a recidiva precoce e os eventos infecciosos graves ainda constituem desafios significativos. Estudos internacionais destacam a relevância de fatores clínicos, laboratoriais e moleculares no desfecho, mas faltam análises nacionais comparando sistematicamente diferentes protocolos sob o contexto real brasileiro. **Objetivos:** Este estudo visa comparar os desfechos clínicos e laboratoriais de pacientes pediátricos com LLA tratados pelos protocolos GBTLI e BFM, identificando fatores associados à recidiva, mortalidade, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e transplante de medula óssea. **Material e métodos:** Realizou-se estudo retrospectivo observacional, incluindo 163 pacientes pediátricos com LLA tratados em centro de referência entre 2010 e 2024. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foram coletadas de prontuários eletrônicos. A análise estatística incluiu testes de Mann-Whitney, Qui-Quadrado, correlação de Spearman, curvas de Kaplan-Meier e teste de log-rank para sobrevida global. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 163 pacientes, 70 receberam GBTLI e 92 receberam BFM. Os grupos apresentaram distribuição semelhante de sexo e idade. Foi evidenciado que as necessidades de internação em unidade de terapia intensiva e de realização de transplante de medula óssea não marcaram diferença considerável entre os protocolos, com ($p = 0,38$) e ($p = 0,67$), respectivamente. Porém, o grupo GBTLI apresentou incidência de recidiva consideravelmente maior ($n = 35$ vs. $n = 15$ no BFM), resultando em $p < 0,001$. Tais recidivas verificadas no GBTLI ocorreram em média após 32,5 meses, em comparação com a média do BFM de 23,6 meses, $p = 0,042$. O estudo também apontou maior incidência de óbitos com o uso do protocolo GBTLI: 34 óbitos em 68 pacientes, ou 50%; em comparação ao BFM: 32 óbitos em 90 pacientes, ou 35,6%, gerando um valor de $p = 0,06$. Vale ressaltar, que os pacientes GBTLI que vieram a óbito tiveram média de sobrevida de 32,9 meses (erro padrão = 5,1), enquanto os óbitos registrados pelo grupo BFM ocorreram em uma média de 8,6 meses (erro padrão = 1,7). **Discussão e conclusão:** O protocolo GBTLI foi associado a um maior tempo até a recidiva e maior média de sobrevida em se tratando dos óbitos, porém os achados reforçam a importância do protocolo BFM para menor taxa de recidiva e mortalidade global independentemente das características clínicas iniciais. É fundamental considerar que, à luz dos resultados observados, há uma possível associação entre o protocolo de tratamento e a mortalidade dos pacientes, justificando investigações adicionais com amostras ampliadas ou análises multivariadas. Em contextos clínicos, onde cada vida importa, tendências como esta não devem ser desconsideradas e merecem atenção cuidadosa na tomada de decisão terapêutica e no planejamento de futuras pesquisas. Limitações do estudo incluem o delineamento retrospectivo e possíveis vieses institucionais. Estes resultados destacam a necessidade de estratégias para redução de recidiva e mortalidade infecciosa. Estudos prospectivos multicêntricos e com análises multivariadas são recomendados para aprofundar a compreensão dos fatores prognósticos no contexto brasileiro.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.105107>

ID – 2445

ESTUDO DE VARIANTES GENÉTICAS EM TPMT, NUDT15 E ITPA E SUA RELAÇÃO COM TOXICIDADE A TIOPURINAS EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A Nagel ^a, MM Lins ^b, ADAM Cahu Júnior ^b,
RG Gomes ^b, MRV Ikoma-Colturato ^c,
N Calanca ^c, VM Rosa ^d, M Emerenciano ^a,
BA Lopes ^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

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

^d Hospital Araújo Jorge (HAJ), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação acelerada de blastos na medula óssea, reduzindo a produção de células sanguíneas normais e levando ao acúmulo de células imaturas. O tratamento quimioterápico da LLA é crucial para alcançar a remissão e a cura desses pacientes. No entanto, alguns pacientes podem apresentar efeitos tóxicos como consequência de variações na metabolização da tiopurina, realizada pelas enzimas TPMT, NUDT15 e ITPA. No Brasil, há uma escassez de estudos que demonstrem a associação clínica entre a toxicidade medicamentosa no tratamento da LLA e variantes genéticas em genes relacionados ao metabolismo da tiopurina. **Objetivos:** Este estudo visa avaliar a toxicidade relacionada ao uso de tiopurinas em crianças com LLA, correlacionando-a com os polimorfismos nos genes TPMT (rs1142345, rs1800460 e rs1800462), NUDT15 (rs116855232) e ITPA (rs7270101). **Material e métodos:** Foram incluídas amostras de pacientes pediátricos diagnosticados com LLA, tratados nos protocolos RELL ou GBTLI 2021 e atendidas em 3 centros onco-hematológicos pediátricos brasileiros (Hospital Araújo Jorge – HAJ/GO, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP/PE e Hospital Amaral Carvalho – HAC/SP). A genotipagem dos genes TPMT, NUDT15 e ITPA foi realizada por RT-qPCR utilizando ensaios de quantificação alélica. Os dados clínicos e genéticos foram analisados estatisticamente para associar os eventos de toxicidade ao genótipo. **Resultados:** Entre os 289 indivíduos analisados, foram incluídas 84,4% LLA-B e 14,6% LLA-T, sendo 118 (40,8%) do sexo feminino e 171 (59,2%) do sexo masculino. Na análise genotípica, a frequência dos alelos variantes foi de 4,9% para TPMT rs1142345, 2,1% para rs1800460, 1,2% para rs1800462, 0,7% para NUDT15 rs116855232 e 12,7% para ITPA rs7270101. Com base na genotipagem de TPMT e NUDT15, os pacientes foram classificados nos fenótipos Metabolizador Normal (MN), Intermediário (MI) e Lento (ML), conforme diretrizes do Consórcio Internacional de Farmacogenética Clínica (CPIC). Diversas manifestações de toxicidade ao tratamento foram observadas, sendo a Neutropenia Febril (NF) uma das mais frequentes. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre os genótipos de TPMT e NUDT15 e os sintomas de toxicidade. A análise do gene ITPA revelou associação significativa entre os genótipos com variante (A/C + C/C) e o risco aumentado de NF

(OR = 3.03, 95% CI 1.76–5.21, $p = 0.018$). Dentre os 32 pacientes com fenótipos MI e ML, 19 iniciaram a fase de manutenção com a dose padrão de tiopurina. Por outro lado, dos 56 pacientes que iniciaram o tratamento com dose reduzida, apenas 13 eram MI ou ML. Contudo, 18 pacientes com fenótipo MI iniciaram o tratamento com dose usual e apresentaram diversos sintomas de toxicidade. Os ajustes de dose realizados ao longo do tratamento ocorreram somente em pacientes com fenótipo MN. **Discussão e conclusão:** Os resultados sugerem que a adesão clínica ao resultado da genotipagem poderá ser importante para evitar manifestações de toxicidade ao longo do tratamento com tiopurinas. A associação significativa entre o SNP de ITPA e a NF é um dado inédito e ressalta a importância de considerar o potencial uso desse marcador na individualização do tratamento de nossas crianças. Este estudo reforça a relevância da farmacogenética na individualização da terapia em LLA pediátrica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.105108>

ID – 2729

EVALUATION OF PRDM16 GENE EXPRESSION PROFILE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

ÁTM Tavares^a, CA de Miranda^a, LR de Sousa^b, MB de Oliveira^a, VBdJ Viana^c, EJC Botelho^a, MM Bernardes^d, FARM Junior^e, AV Wanderley^d, AS Khayat^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brazil

^b Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^d Hospital Oncológico Infantil Otávio Lobo (HOIOL), Belém, PA, Brazil

^e Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brazil

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer worldwide, characterized by dysregulation in the proliferation and differentiation of the hematopoietic lineage. Early diagnosis is essential and includes the analysis of genetic biomarkers. Beyond existing molecular classifications, new research is focusing on epigenetic regulators such as the PRDM16 gene, whose alterations in leukemogenesis have been highlighted previously. **Objectives:** This study aimed to identify the PRDM16 expression profile in pediatric ALL within an Amazonian cohort, associating it with clinical, laboratory, and molecular data. **Methods:** Eighty newly diagnosed pediatric patients treated at a reference hospital in Belém-Pará, were evaluated, considering clinical data (ALL subtype, biological sex, and age), laboratory parameters (leukocytes, hemoglobin, and platelets), and molecular biomarkers (BCR::ABL1, TCF3::PBX1, KMT2A::AFF1, ETV6::RUNX1, and STIL::TAL1 gene fusions) (CAAE: 30307820.7.0000.5634). A control group of 8 healthy individuals was also included. Gene expression analysis was performed using the TaqMan® system, while gene fusion

detection was assessed by Nested PCR. Statistical analyses were conducted using the Endogene Analyzer, SPSS v1.2, and Jamovi v2.3 platforms. **Results:** Among the studied cases, 71 exhibited detectable PRDM16 expression levels, demonstrating its overexpression compared to controls ($p = 0.001$; FC = 10.21). PRDM16 was found to be more dysregulated in the T-cell subtype (T-ALL) ($p < 0.001$; FC = 36.01) than in the B-cell subtype (B-ALL) ($p = 0.024$; FC = 6.46), with this trend supported by correlation analyses ($p < 0.001$; Spearman's $\rho = 0.514$) and categorical association tests ($p = 0.002$; OR = 26.2; 95% CI 1.46–470). Additionally, lower PRDM16 expression levels were associated with thrombocytosis ($p = 0.025$), showing a negative correlation ($p = 0.027$; Spearman's $\rho = -0.461$). Interestingly, a small subset of patients exhibited gene silencing ($n = 9$), which was associated with the absence of gene fusions ($p = 0.033$; OR = 0.12; 95% CI 0.01–1.02), with only one fusion case (ETV6::RUNX1) observed in this group. ROC curve analysis indicated that PRDM16 effectively discriminates between B-ALL and T-ALL (AUC=0.95; 95% CI 0.90–0.99). **Discussion and conclusion:** PRDM16 overexpression is associated with ALL, particularly the T-cell subtype where its discriminatory power is high. The gene also showed a negative correlation with thrombocytosis. PRDM16 is an epigenetic transcriptional factor with histone methyltransferase and zinc fingers domains, whose imbalanced isoforms (PRDM16F/S) are linked to leukemogenesis. It participates in the pro-leukemic microenvironment and interacts with megakaryocytic pathways even in lymphoid leukemias. Cases of PRDM16 silencing in pediatric ALL have been previously associated with the absence of gene fusions, as confirmed in this study. Given the scarcity of molecular markers for pediatric T-ALL, PRDM16 emerges as a strong candidate for improved disease stratification. The identified associations highlight the complexity of PRDM16 regulation in pediatric ALL and the importance of considering both upregulation and silencing. This contributes to a deeper understanding of leukemic biology and advances future research and innovation in targeted therapies. **Financial support:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PROPESP/UFPA).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.105109>

ID – 2400

EXPRESSION PROFILE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF KIAA0125 IN PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

CA de Miranda^a, ÁTM Tavares^a, LB Rotella^a, MS Aquino^a, KVM de Queiroz^b, ERL Moraes^a, LdC Pantoja^a, CdFAM Nunes^c, BCM Khayat^a, AS Khayat^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brazil

^b Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém, PA, Brazil

^c Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil