



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

GERMISON SILVA LOPES

AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DE PACIENTES
COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO.

FORTALEZA

2019

GERMISON SILVA LOPES

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DE PACIENTES
COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.
Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro

Coorientador: Profa. Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L852a Lopes, Germison Silva.
AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DE PACIENTES COM LEUCEMIA
LINFOCÍTICA CRÔNICA ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO. /
Germison Silva Lopes. – 2020.
84 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional
em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro.

Coorientação: Prof. Dr. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes.

1. Leucemia Linfocítica Crônica. 2. Estratificação de Risco. 3. Tempo Para Primeiro Tratamento . 4.
Sobrevida Global. I. Título.

CDD 615.1

GERMISON SILVA LOPES

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DE PACIENTES
COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.
Área de concentração: Farmacologia

Aprovada em 19/09/2019.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Raquel Carvalho Montenegro (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Aurillo Rocha

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr Herivaldo Ferreira da Silva

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais.

A todos os meus pacientes.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais **Geraldo Lopes de Sousa** e **Lindaura Domingues da Silva Sousa** sem os quais em não teria conseguido nada na vida e que, muitas vezes, abdicaram do seu conforto para garantir que meus irmãos e eu tivéssemos melhores oportunidades na vida. A **Gerly Silva Lopes** e **Gerlânia Silva Lopes Costa**, meus irmãos, que sempre torceram e me apoiaram em todos os momentos. A minha querida cunhada, **Marlucy Silva Lopes**, que já compartilhava o nome da família antes de conhecer meu irmão. Aos meus sobrinhos **Miguel Henrique**, **Maria Alice** e **Pedro Lucas**, que tanta alegria trouxeram a família. Aos demais familiares, que souberam entender os momentos de ausência e sempre me trataram com muito carinho e respeito. Ao pequeno **Toby**, meu companheirinho, que é um dos motivos da minha felicidade. A todos os amigos, que em nenhum momento deixaram de acreditar no meu sucesso e me estimularam a seguir em frente.

Ao **Prof. Dr. José Aurilo Rocha**, meu grande estimulador para realizar o sonho de ser mestre e que me apresentou a **Prof. Dra. Raquel Carvalho Montenegro**, que tão gentilmente aceitou ser minha orientadora e que sempre foi muito compreensiva, exigindo nos momentos necessários e entendendo todas as dificuldades de ser mestrando e estar ativo no mercado de trabalho. A minha co-orientadora, **Prof. Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes**, que sempre me recebeu com sorriso no rosto e teve paciência de tirar todas as minhas dúvidas. Aos três, que participaram da minha banca de qualificação, muito me honra tê-los presentes nesse momento.

À **Profa. Dra. Maria da Silva Pitombeira**, que sempre tão gentil, nem pensou duas vezes em aceitar o convite de gastar seu precioso tempo na minha banca de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Herivaldo Ferreira da Silva**, *in memoriam*, que foi meu maior estímulo para seguir pela área da hematologia. É um grande exemplo de professor e ser humano e me causa muito orgulho poder trabalhar ao seu lado.

Ao **Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine** que conseguiu transmitir seus conhecimentos de estatística para nossa turma e teve muita paciência com nossas brincadeiras, sem dúvida, foi um dos professores que mais nos marcou.

A todos os meus **companheiros de turma do mestrado** por deixarem as aulas noturnas mais leves e por toda a amizade e carinho que tenho recebido desde que os conheci.

Ao **Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM)**, que abriu suas portas para que eu desse mais um passo na minha formação acadêmica.

A todos do **Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica**, que não pouparam esforços para que tudo funcionasse da melhor forma possível.

Ao meu chefe, **Prof. Dr, Fernando Barroso Duarte**, que foi tão compreensivo com as mudanças súbitas de horário e fez o que estava ao seu alcance para me ajudar.

Aos meus amigos **Dr. Jacques Kaufman** e **Dr João Paulo de Vasconcelos Leitão** que me antecederam nos cuidados aos pacientes do ambulatório de doenças linfoproliferativas do Hospital Universitário Walter Cantídio.

A todos os **meus companheiros de trabalho no HUWC**, que não só me ajudaram tantas vezes, quanto aguentaram meus estresses e mau humor quando parecia que não daria conta de tudo que tinha para fazer.

A toda **equipe do laboratório do HEMOCE**, aos quais palavras não são suficientes para expressar o quanto sou grato pelo que fizeram e pela forma como fizeram.

A todos os **pacientes** e **voluntários** que aceitaram participar dessa pesquisa e são a razão do meu esforço de ser um médico melhor a cada dia

Aos **meus alunos** que todos os dias tem me ensinado a arte de ser professor. Ver o crescimento de vocês ao longo do tempo é um grande estímulo para mim.

“And all this Science I don’t understand

It’s just my job five days a week”.

Rocket Man (Bernie Taupin, Elton John)

RESUMO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa crônica caracterizada pelo acúmulo de linfócitos B clonais com coexpressão de CD19 e CD 5, além de CD 23, CD 20 fraco e negatividade para FMC7. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), são necessários mais de 5.000/mm³ linfócitos B com fenótipo sugestivo persistente por pelo menos 3 meses. É a leucemia mais prevalente em adultos no ocidente. Tem um comportamento indolente com sobrevida menor do que a da população geral, porém ainda prolongada. Tem predominância no sexo masculino e acomete indivíduos mais idosos, especialmente acima de 65 anos. A fisiopatologia tem dois pontos principais: perda da capacidade de apoptose e estímulo proliferativo. Trata-se de um estudo de transversal de avaliação de 147 pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica acompanhados durante o período de 02/03/2017 e 30/04/2019 no ambulatório de doenças linfoproliferativas crônicas do Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram analisadas variáveis sócio-demográficas e moleculares e sua relação com o tempo para primeiro tratamento e sobrevida global. Foram utilizados os testes exato de Fisher, qui-quadrado de Pearson (χ^2), t de Student, ANOVA, U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. A idade mediana de diagnóstico foi de 70 anos, com discreto predomínio no sexo masculino, com relação de 1,13:1. A procedência de 66% dos pacientes foi da região metropolitana de Fortaleza. O diagnóstico foi feito por citometria de fluxo do sangue periférico em mais de 90% dos pacientes. O teste de antiglobulina direto foi positivo em 11%. 58% foram estadiados como BINET A, 13% como B e 29% como C. Já para o estadiamento de RAI modificado, 34% eram de baixo risco, 36% de risco intermediário e 30% de alto risco. O *status* IGHV foi mutado em 49% e não mutado em 34% dos pacientes. A mutação do TP53 estava presente em 5 pacientes. A mediana de tempo para primeiro tratamento (TPPT) foi de 3,2 anos. Os fatores relacionados com maior TPPT foram: idade < 60 anos (p=0,491), sexo feminino (p=0,0052), hemoglobina ≥ 10 g/dL e linfometria <50.000/mm³ ao diagnóstico (p = 0,0001), plaquetometria ao diagnóstico ≥ 100.000 /mm³ (p=0,0054), estadiamento BINET A e RAI modificado de baixo risco (p=0,0001) e IGHV mutado (p=0,0293). A mediana de sobrevida global (SG) dos pacientes com LLC foi de 12 anos. Os fatores relacionados com maior sobrevida foram: sexo feminino (p =0,0152), hemoglobina ao diagnóstico ≥ 10 g/dL (p=0,0005), linfometria <50.000/mm³ ao diagnóstico (p = 0,0174), estadiamento BINET A (p=0,0105), RAI modificado de baixo risco (p=0,0023) e não ter feito nenhum tratamento prévio (p=0,0023). Diferente do observado em outros países, foi observado uma discreta maior prevalência no sexo masculino, porém, quando considerados os indivíduos com mais de 65 anos, é mais prevalente no sexo feminino. Os pacientes mais idosos não apresentavam fatores de pior prognóstico quando estratificados por variáveis sócio-demográficas e moleculares. O *status* IGHV mutado foi relacionado com maior TPPT, mas não com a SG. A presença da mutação do TP53 não foi relacionada a menor TPPT ou SG. O conhecimento dos dados clínico epidemiológicos dos pacientes estudados e dos fatores de risco para menor tempo até tratamento e menor sobrevida global contribui para o melhor manejo dessa condição e auxilia na programação do serviço de saúde.

Palavras-Chaves: Leucemia Linfocítica Crônica. Estratificação de Risco. Tempo Para Primeiro Tratamento. Sobrevida Global.

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a chronic lymphoproliferative disease characterized by the accumulation of clonal B lymphocytes with coexpression of CD19 and CD5, in addition to CD 23, weak CD 20 and negativity for FMC7. According to the World Health Organization (WHO), more than 5,000 / mm³ B lymphocytes with persistent suggestive phenotype are required for at least 3 months. It is the most prevalent leukemia in adults in the West. It has an indolent behavior with lower survival than the general population, but still prolonged. It is predominantly male and affects older individuals, especially over 65 years. Pathophysiology has two main points: loss of apoptosis capacity and proliferative stimulation. This was a cross-sectional study of 147 patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia followed during the period of 02/03/2017 and 30/04/2019 at the outpatient clinic of chronic lymphoproliferative diseases at Walter Cantídio University Hospital. Sociodemographic and molecular variables and their relationship with time to first treatment and overall survival were analyzed. For statistical analysis, GraphPad Prisma 7 software was used. The median age of diagnosis was 70 years, with a slight predominance in males, with a ratio of 1.13: 1. The origin of 66% of the patients came from the metropolitan region of Fortaleza. Diagnosis was made by peripheral blood flow cytometry in more than 90% of patients. Direct antiglobulin test was positive in 11%. 58% were staged as BINET A, 13% as B and 29% as C. For modified RAI staging, 34% were low risk, 36% intermediate risk and 30% high risk. IGHV status was mutated in 49% and not mutated in 34% of patients. TP53 mutation was present in 5 patients. The median time to first treatment (TPPT) was 3.2 years. Factors related to higher TPPT were: age <60 years (p = 0.491), female gender (p = 0.0052), hemoglobin ≥ 10 g / dL and lymphometry <50,000 / mm³ at diagnosis (p = 0.0001), platelet analysis at diagnosis $\geq 100,000$ / mm³ (p = 0.0054), low risk modified BINET A and RAI staging (p = 0.0001) and mutated IGHV (p = 0.0293). The median overall survival (SG) of CLL patients was 12 years. Factors related to longer survival were: female gender (p = 0.0152), hemoglobin at diagnosis ≥ 10 g / dL (p = 0.0005), lymphometry <50,000 / mm³ at diagnosis (p = 0.0174), BINET staging A (p = 0.0105), modified low-risk RAI (p = 0.0023) and no previous treatment (p = 0.0023). Unlike in other countries, a slightly higher prevalence was observed in males, but when considering individuals over 65 years, it is more prevalent in females. Older patients had no worse prognostic factors when stratified by socio-demographic and molecular variables. Mutated IGHV status was related to higher TPPT, but not to SG. The presence of TP53 mutation was not related to lower TPPT or SG. Knowing the clinical and epidemiological data of the patients with CLL and the risk factors for shorter time to treatment and shorter overall survival contributes to better management of this condition and assists in health service programming.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia. Risk stratification. Time For First Treatment. Global Survival.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Esfregaço de sangue periférico de paciente com leucemia linfocítica crônica-----**21**
- Figura 2** – Origem celular da LLC-----**23**
- Figura 3** – Distribuição de pacientes com diagnóstico de LLC acompanhados no HUWC por Macrorregião de planejamento do estado do Ceará-----**37**

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com LLC pela idade ao diagnóstico-----	34
Gráfico 2 - Análise da idade ao diagnóstico de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero-----	36
Gráfico 3 - Análise da hemoglobina ao diagnóstico de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero-----	38
Gráfico 4 - Análise da plaquetometria ao diagnóstico de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero-----	39
Gráfico 5 - Comorbidades mais prevalentes em pacientes com LLC acompanhados no HUWC-----	40
Gráfico 6 - Análise do estadiamento de BINET de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero-----	41
Gráfico 7 - Análise do estadiamento de RAI modificado de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero-----	42
Gráfico 8 - Distribuição do <i>status</i> IGHV entre 35 pacientes com LLC acompanhados no HUWC-----	42
Gráfico 9 - Distribuição da mutação do TP53 entre 38 pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificado pelo número de linhas de tratamento prévias-----	43
Gráfico 10 - Tempo para primeiro tratamento entre todos os pacientes com LLC acompanhados no HUWC-----	44
Gráfico 11 - Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pela idade ao diagnóstico-----	44
Gráfico 12 - Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados por gênero-----	45
Gráfico 13 - Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pela hemoglobina ao diagnóstico-----	46

Gráfico 14 - Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pela linfometria ao diagnóstico-----	46
Gráfico 15 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pela plaquetometria ao diagnóstico-----	47
Gráfico 16 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pelo estadiamento RAI modificado-----	48
Gráfico 17 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pelo estadiamento de BINET-----	48
Gráfico 18 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pelo <i>status</i> IGHV -----	49
Gráfico 19 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pelo <i>status</i> mutacional TP53-----	49
Gráfico 20 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC-----	51
Gráfico 21 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pela idade-----	52
Gráfico 22 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados por sexo-----	53
Gráfico 23 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pela hemoglobina ao diagnóstico-----	53
Gráfico 24 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pela linfometria ao diagnóstico-----	54
Gráfico 25 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo estadiamento RAI modificado-----	55
Gráfico 26 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo estadiamento de BINET-----	55
Gráfico 27 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados por tratamento prévio ou não-----	56

Gráfico 28 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo esquema quimioterápico de primeira linha-----**57**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Escore de MATUTES para diferenciar LLC de outras doenças linfoproliferativas crônicas pela imunofenotipagem-----	26
Quadro 2 – Estadiamento da leucemia linfocítica crônica – RAI modificado -----	27
Quadro 3 – Estadiamento da leucemia linfocítica crônica – BINET -----	27
Quadro 4 – Critérios de indicação de tratamento para pacientes com LLC-----	28
Quadro 5 – Idade mediana ao diagnóstico em diferentes populações-----	60

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Correlação entre idade média ao diagnóstico e gênero, nível de hemoglobina, linfometria, plaquetometria, estadiamento BINET e RAI, *status* IGHV, *status* del 17p e número de comorbidades de pacientes com LLC acompanhados no HUWC-----**35**
- Tabela 2** – Resultado de análise univariada do tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC-----**50**
- Tabela 3** – Análise univariada da sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC-----**58**

LISTA DE ABREVIATURAS

- APC** – *Antigen Presenting Cell*
- AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- BAK** – *BCL-2 homologous antagonist/Killer*
- BCL-2** – *B-cell lymphoma 2*
- BMO** – Biópsia de Medula Óssea
- CD** – *Cluster of Differentiation*
- CT** – *Cycle threshold*
- Del 17p** – Deleção do braço curto do cromossomo 17
- DLP** - Dislipidemia
- DM 2** – Diabetes Melitus tipo 2
- ESMO** – European Society for Medical Oncology
- FMC 7** – *Flinders Medical Centre 7*
- GAPDH** – Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
- HAS** – Hipertensão Arterial Sistêmica
- HMS** – Hipermutação somática
- HPB** – Hiperplasia Prostática Benigna
- HUWC** – Hospital Universitário Walter Cantídio
- IAM** – Infarto Agudo do Miocárdio
- IC** – Intervalo de Confiança
- IFN γ** – Interferon γ
- IGHV** – *Immunoglobulin Variable Regions of Heavy Chain*
- INCA** – Instituto Nacional de Câncer
- iwCLL** – *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*
- LDGCB** – Linfoma Difuso de Grandes Células B
- LLA** – Leucemia Linfocítica Aguda
- LLC** – Leucemia Linfocítica Crônica
- LMA** – Leucemia Mielóide Aguda
- LMC** – Leucemia Mielóide Crônica

MCL-1 – *Myeloid Cell Leukemia -1*

MHC – *Major Histocompatibility Complex*

NIH – National Cancer Institute

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – *Odds Ratio*

OS – *Overall Survival*

PD-L1 – *Programmed Death Ligand -1*

PD-L2 – *Programmed Death Ligand -2*

RR – Risco Relativo

SG – Sobrevida Global

SIg – Imunoglobulina de superfície

SLT – Sobrevida Livre de Tratamento

TAD – Teste de antiglobulina direto

TBET – T cell-associated Transcription Factor

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCR – *T Cell Receptor*

TNF α – *Tumor Necrosis Factor α*

TP 53 – *Tumor protein 53*

TPPT – Tempo para Primeiro Tratamento

TTFT – *Time To First Treatment*

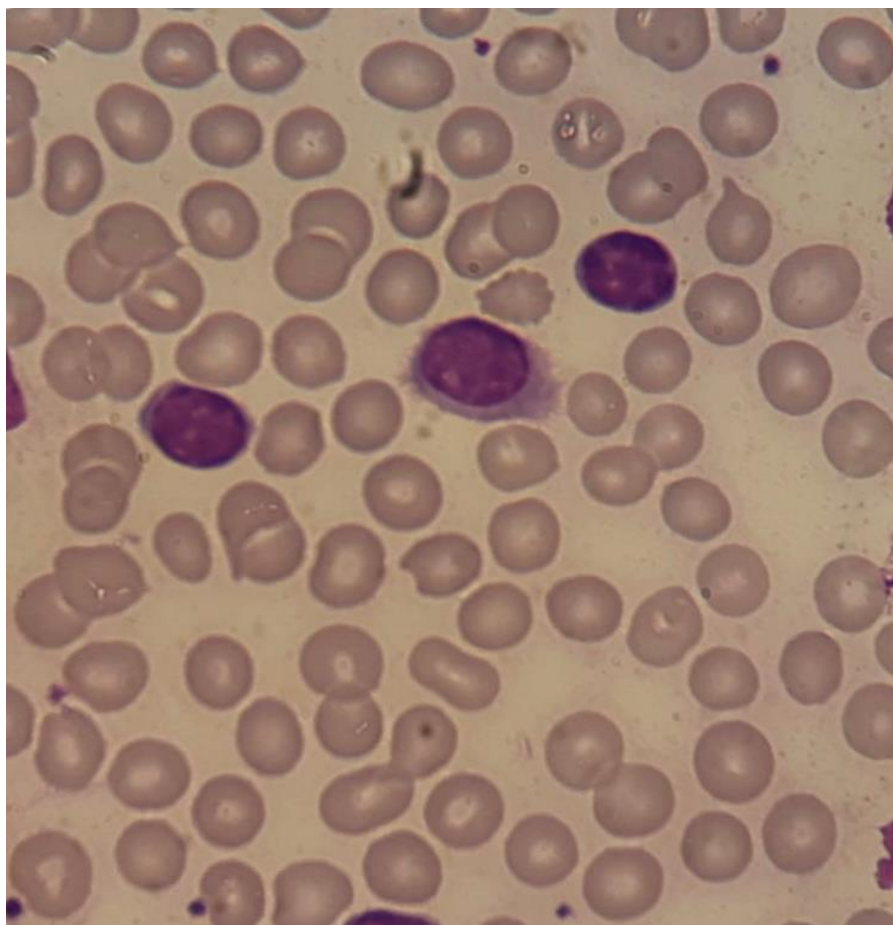
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 Justificativa	29
2 OBJETIVOS	30
2.1 Objetivo Geral	30
2.2 Objetivos específicos	30
3 MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1 Desenho do estudo	31
3.2 Local da pesquisa	31
3.3 Participantes	31
3.4 Técnicas de coleta de dados	31
3.5 Análise dos dados	32
3.6 Aspectos éticos	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Dados clínico-epidemiológicos e moleculares	34
4.2 Variáveis associadas a tempo para primeiro tratamento	43
4.3 Variáveis associadas a sobrevida global	51
5 DISCUSSÃO	59
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
7 CONCLUSÃO	71
REFERÊNCIAS	72
APÊNDICE A – Termo de Consentimento livre e esclarecido	80
APÊNDICE B – Parecer CEP UFC – NPDM	82

1 INTRODUÇÃO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico é uma doença linfoproliferativa caracterizada pelo acúmulo de pequenos linfócitos B monoclonais e com morfologia de uma célula madura em sangue periférico (Figura 1), podendo infiltrar medula óssea, linfonodos, fígado, baço e estruturas não linfoides. Por definição, quando a apresentação clínica for com linfocitose clonal no sangue $\geq 5000/\text{mm}^3$, a neoplasia deve ser classificada como LLC. Quando a apresentação for predominantemente nodal ou infiltração de órgão extranodal, com linfócitos B clonais circulantes $<5000/\text{mm}^3$, deve ser denominado de linfoma linfocítico (KIPPS *et al.* 2017; SWERDLOW *et al.*, 2017).

Figura 1 – Esfregaço de sangue periférico de paciente com leucemia linfocítica crônica.



Legenda: A figura mostra linfócitos com aspecto citológico maduro, alta relação núcleo-citoplasma e padrão de cromatina “em pedra de calçamento português”. Fonte: Arquivo pessoal.

A LLC é a leucemia mais prevalente em adultos nos países ocidentais, no entanto o cálculo da incidência real é um desafio em todo mundo por, pelo menos, dois motivos: (1) o primeiro é a subnotificação da doença nos registros de dados, visto que, na maioria dos casos, os pacientes são assintomáticos e não procuram auxílio médico; e (2) o segundo, foi a significativa mudança nos critérios diagnósticos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a partir de 2008 (SOLANS *et al.*, 2018). Segundo dados do *National Cancer Institute* (NIH), são esperados 20.720 novos casos da doença nos Estados Unidos da América em 2019, o que representa 1,2% de todos os cânceres (NIH, 2018). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), são esperados, para o biênio 2018-2019, 10.800 novos casos de leucemia, sendo um quarto destas LLC (INCA, 2018).

A mediana de idade ao diagnóstico varia entre 70-72 anos e sua incidência claramente aumenta com a idade, sendo incomum em pacientes com menos de 50 anos de idade (<10% dos casos). Os indivíduos do sexo masculino apresentam risco de 1,5-2 vezes maior de acometimento que os do sexo feminino (KIPPS *et al.* 2017; MILLER *et al.*, 2016). Na população americana, foi observada uma maior incidência da doença em caucasianos, quando comparado com afrodescendentes, latinos e indígenas, sendo rara em asiáticos. (NABHAN *et al.*, 2014).

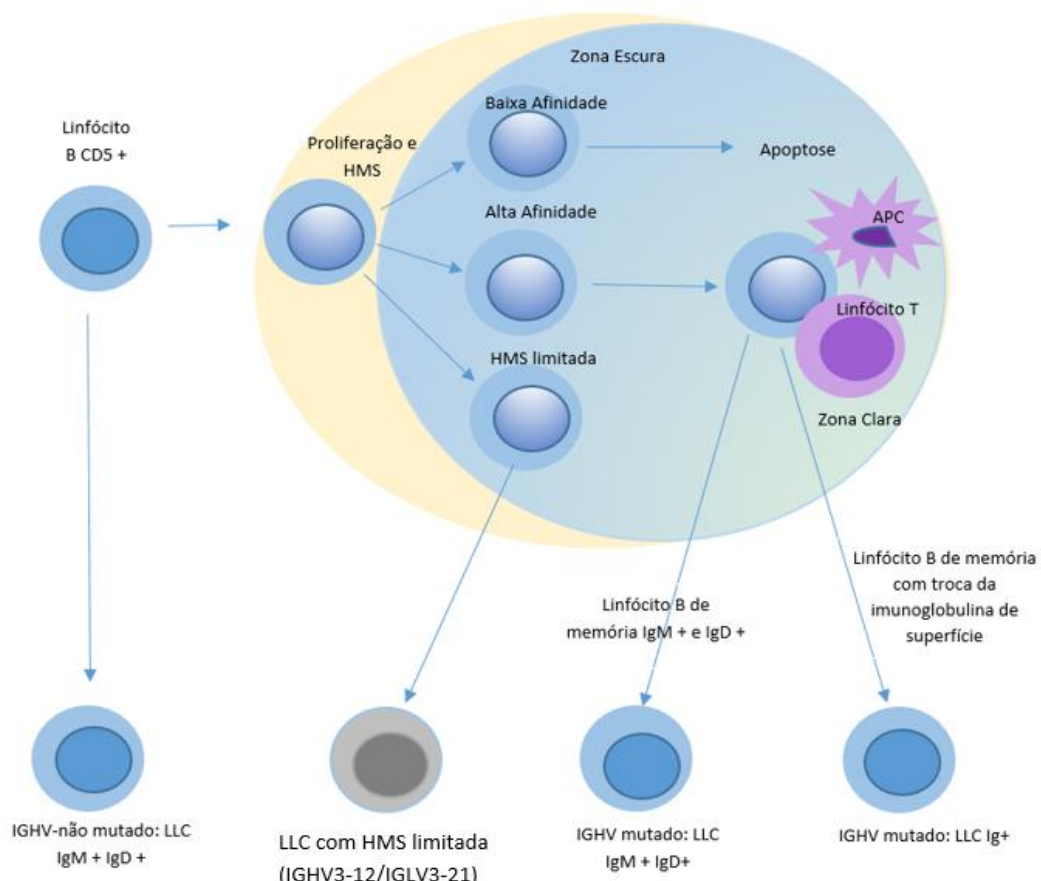
O conhecimento sobre a etiologia da LLC ainda é muito incipiente. Sabe-se que o fator genético é o mais importante. Os parentes de primeiro grau de um paciente com LLC apresentam risco relativo (RR) 8,5 vezes maior de apresentarem a doença (CERHAN; SLAGER, 2015). A evidência de que asiáticos que migraram para outros países, mantêm baixas taxas de incidência da condição, indicam que os fatores hereditários são mais importantes que os fatores ambientais (PANG *et al.*, 2002).

A exposição ao herbicida Orange entre os veteranos da guerra do Vietnã foi relacionada ao aumento da incidência de LLC, diagnóstico com idade menor (65 anos) e maior sobrevida em 91 meses (MORRISON, 2013; MESCHER *et al.*, 2017). Os dados sobre exposição a pesticidas orgânicos e inorgânicos são controversos, alguns trabalhos mostrando apenas discreto aumento do risco. O estudo EPILHYMPH mostrou odds ratio (OR) de 2,7 para exposição a organofosforados (COCCO *et al.*, 2012). A exposição à radiação ionizante aumenta o risco de leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia linfóide aguda (LLA), porém sua correlação causal com a LLC é fraca nos estudos

epidemiológicos, provavelmente, pelo caráter indolente característico dessa condição (RICHARDSON *et al.*, 2005).

A célula neoplásica da LLC tem origem em linfócitos B que expressam o antígeno *cluster of differentiation* (CD) 5, porém, pelos menos quatro linhagens distintas são aceitas (FIGURA 2), uma pré-centro germinativo, que não sofreu hipermutação somática (HMS), caracterizada por ausência da mutação do gene da região variável da cadeia pesada da imunoglobulina (IGHV), e que está associada a um pior prognóstico. As três outras linhagens são do centro germinativo, uma com HMS limitada, que expressa mutação do IGVH 3-12, com prognóstico intermediário; as outras duas expressam a mutação do IGVH, com bom prognóstico, sendo diferenciadas pela troca ou não da classe da imunoglobulina de superfície (KIPPS *et al.*, 2017).

Figura 2 – Origem clonal hematológica da Leucemia Linfocítica Crônica



Legenda: HMS: hipermutação somática; APC: célula apresentadora de antígeno; IGHV: gene da cadeia pesada de imunoglobulina; IGLV: gene da cadeia leve de imunoglobulina; LLC: leucemia linfocítica crônica; Ig: imunoglobulina. Fonte: Adaptado de Kipps *et al* (2017).

Os dois mecanismos mais importantes da fisiopatologia da LLC são a perda da capacidade de morte celular programada, devido a hiperexpressão de várias proteínas antiapoptóticas, como: BCL-2, BAK e MCL-1; e o estímulo ativador (proliferativo) ou inibidor (anérgico) relacionado a mutações do receptor da célula B (BCR) e suas vias de sinalização (PACKHAM; STEVENSON, 2005; PACKHAM *et al.*, 2014). O microambiente também desempenha um papel chave na fisiopatologia, pois estimula as vias de sinalização antiapoptóticas e é responsável pela apresentação de estímulos antigênicos via BCR (RAMSAY; RODRIGUEZ-JUSTO, 2013).

Um outro ponto importante da fisiopatologia da LLC é a disfunção do sistema imune, especialmente, do linfócito T. A ativação do linfócito T é dependente de dupla sinalização. A primeira é antígeno dependente e é responsável pela especificidade da resposta imune, sendo caracterizada pela interação entre o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e o receptor da célula T (TCR). A segunda é antígeno independente, caracterizada pela coestimulação entre células apresentadoras de antígeno e o linfócito T, o que promove expansão clonal, liberação de citocinas. A interação com o antígeno isoladamente não é capaz de gerar resposta efetora da célula T, caso não ocorra a segunda sinalização, o linfócito T torna-se funcionalmente inativo e resistente a ativação subsequente pelo antígeno (KEIR *et al.*, 2008).

Ao mesmo tempo que a célula T é ativada ocorre indução de receptores coinibitórios da superfamília do gene da imunoglobulina, conhecidos como programmed death-1 (PD-1). Após interação com seus ligantes, *programmed death ligand -1* (PD-L1) e *programmed death ligand -2* (PD-L2), ocorre atenuação da resposta do linfócito T e, em alguns casos, indução de apoptose. Esse mecanismo é conhecido como via do *checkpoint* imune. (FREEMAN, 2008; ISHIDA *et al.*, 1992).

O eixo PD-1/PD-L1 está ativado na LLC. Os linfócitos T CD4 e CD8 de pacientes com a leucemia expressam níveis consideravelmente mais elevados de PD-1 que voluntários saudáveis. Já as células B neoplásicas expressam mais PD-L1 do que os linfócitos B circulantes dos voluntários saudáveis. A ativação desse eixo tem um papel chave na disfunção da célula T em pacientes com LLC (BRUSA *et al.*, 2013).

Os pacientes com LLC com doença progressiva apresentam uma maior quantidade de linfócitos T CD8 que pacientes em remissão e voluntários saudáveis. A expressão de PD-1 está aumentada no grupo de pacientes com doença progressiva, independente do *status*

mutacional IGHV. Já pacientes tratados e em remissão, tem níveis semelhantes aos voluntários saudáveis (PALMA *et al.*, 2016).

Os linfócitos T de pacientes com LLC também apresentam imunofenótipo de exaustão, semelhante aos vistos em infecções virais crônicas, o que é demonstrado pelo aumento da expressão de CD 160, CD 244 e PD-1. Isso significa que esse linfócito T perde sua capacidade proliferativa e citotóxica. Paradoxalmente, ocorre um aumento da produção de citocinas como interferon γ (IFN γ), fator de necrose tumoral α (TNF α) e *T cell associated transcript factor* (TBET). Esse fenômeno tem sido chamado de pseudoexaustão do linfócito T na LLC (RICHEs *et al.*, 2012).

A desregulação do sistema imune explica a predisposição a fenômenos autoimunes, devido a ineficiência dos mecanismos de auto-tolerância relacionado a disfunção de células T. Entre 5-10% dos pacientes podem apresentar anemia hemolítica auto-imune, 1-5% plaquetopenia imune e 1% aplasia eritróide pura (ZENT; KAY, 2010). A desregulação imune está relacionada também ao aumento do número de segundas neoplasias, que podem ocorrer em até 19% dos pacientes, especialmente câncer de pele, melanoma, carcinoma espinocelular ou carcinoma basocelular; e câncer de pulmão. A exposição aos agentes quimioterápicos, como alquilantes e análogos de purina, também aumenta esse risco (DASANU; ALEXANDRESCU, 2007).

A apresentação clínica é bem variável, desde pacientes assintomáticos, que são diagnosticados pelo achado acidental de linfocitose ou linfonodomegalias de etiologia incerta, até pacientes que necessitam de intervenção precocemente pelo risco de morte, devido a citopenias graves, infecções ou síndromes compressivas por grandes massas tumorais (KIPPS *et al.*, 2017).

O diagnóstico é feito através de imunofenotipagem por citometria de fluxo do sangue periférico, identificando pelo menos 5000 linfócitos B clonais/mm³. Os casos típicos mostram coexpressão dos antígenos CD5, CD19 e CD23, além de expressão fraca de outros antígenos B (CD 20, CD 79b) e imunoglobulina de superfície (SIg). Cada clone apresenta restrição de cadeia leve, κ ou λ (HALLEK *et al.*, 2018).

O escore de MATUTES é um sistema de pontuação baseado na expressão de antígenos que ajuda no diagnóstico diferencial entre LLC e outras doenças linfoproliferativas que cursam com linfocitose, onde o somatório dos pontos é utilizado para estratificar dois

grupos: pontuação de 3-5 favorece o diagnóstico de LLC e pontuação de 0-2 favorece outra doença linfoproliferativa B (Quadro 1) (MATUTES; POLLIACK, 2000).

Quadro 1 - Escore de MATUTES para diferenciar LLC de outras doenças linfoproliferativas crônicas pela imunofenotipagem.

Antígeno	Pontuação	
	1	0
CD5	Positivo	Negativo
CD23	Positivo	Negativo
FMC7	Negativo	Positivo
SIg	Fraco	Moderado/Forte
CD22/CD79b	Fraco/Negativo	Moderado/Forte

Adaptado de MATUTES; POLLIACK, 2000.

Durante as décadas de 70 e 80, dois sistemas de estadiamento clínico, RAI e BINET, respectivamente, foram propostos. Baseado nos dados clínicos e do hemograma, estratificaram os pacientes em 5 (RAI) e 3 (BINET) diferentes grupos com diferentes sobrevidas globais (RAI *et al.*, 1975; BINET *et al.*, 1981).

O critério de RAI foi modificado em 1988, reduzindo o número de grupos prognósticos para 3, classificando os pacientes em baixo, intermediário e alto risco (CHESON, 1988). Apesar da existência de outros escores prognósticos, baseados no perfil genético e bioquímico, devido a facilidade de aplicação, os critérios de RAI e BINET ainda são amplamente utilizados em todo o mundo (HALLEK *et al.*, 2018). Os quadros 2 e 3 mostram os critérios de estadiamento de RAI e BINET, respectivamente.

Quadro 2 - Estadiamento da leucemia linfocítica crônica – RAI modificado

Estágio ao diagnóstico	Risco	Definição	Pacientes que nunca precisaram de terapia (%)	Mediana de Sobrevida (meses)
0	Baixo	Linfocitose > 5000/L isolada	59	150
I	Intermediário	Linfonodomegalias	21	101
II		Hematomegalia ou esplenomegalia	23	71
III	Alto	Hemoglobina < 11g/dL	5	19
IV		Plaquetas < 100000/mm ³	0	19

O critério definidor do estágio 0 é necessário para todos os outros estágios. Fonte: Adaptado de Awan e Byrd (2016).

Quadro 3 - Estadiamento da leucemia linfocítica crônica – BINET

Estágio ao Diagnóstico	Definição	Mediana de sobrevida (anos)
A	< 3 regiões nodais acometidas *	> 12
B	≥ 3 regiões nodais acometidas *	7
C	Hemoglobina < 10g/dL ou Plaquetas < 100000/mm ³	2

* Regiões nodais: cervical, axilar, inguinal, fígado e baço. Os critérios são excludentes, ou seja, se apresentar hemoglobina < 10g/dL ou plaquetas < 100000/mm³ será classificado como BINET C, independente do número de regiões nodais acometidas. Fonte: Adaptado de Awan e Byrd (2016).

Além do estadiamento clínico, alguns outros biomarcadores devem ser investigados, pois fornecem informação prognóstica adicional. Considerando os fatores genéticos, o *status* mutacional do IGHV e a presença da deleção 17p (del 17p) e/ou a mutação do gene *TP53* são os mais importantes, inclusive na abordagem terapêutica. Os pacientes que apresentam a mutação do IGHV costumam responder bem a tratamento imunoquimioterápico, enquanto os portadores da del 17p são refratários.

A dosagem de β 2-microglobulina $> 3,5\text{mg/L}$ e idade > 65 anos também são fatores de pior prognóstico. Baseado tanto nos critérios clínicos (RAI, BINET e idade), como nos biomarcadores (Status IGHV, del 17p e β 2-microglobulina), o *international workshop on chronic lymphocytic leukemia* (iwCLL) propôs um índice prognóstico que estratifica os pacientes em 4 grupos de risco de mortalidade em 5 anos, baixo, intermediário, alto e muito alto. (THE INTERNATIONAL CLL-IPI WORKING GROUP, 2016; AMAYA-CHANAGA; RASSENTI, 2016).

Nem todos os pacientes necessitam de tratamento ao diagnóstico e muitas vezes a doença permanece assintomática por muitos anos. Neste cenário, surge o iwCLL que elaborou 7 critérios de atividade da doença que guiam os hematologistas na decisão do momento do tratamento (HALLEK *et al.*, 2018) (Quadro 4).

Quadro 4 – Critérios de indicação de tratamento para pacientes com LLC

1- Evidência de falência medular progressiva, manifestada por hemoglobina $< 10\text{g/dL}$ ou plaquetas $< 100000/\text{mm}^3$
2- Esplenomegalia $\geq 6\text{cm}$ abaixo do rebordo costal esquerdo ou sintomática
3- Linfonomegalias $\geq 10\text{cm}$ ou sintomática
4- Em pacientes com linfocitose $\geq 30000/\text{mm}^3$, o tempo de duplicação de linfócitos < 6 meses ou aumento $\geq 50\%$ em 2 meses
5- Complicações autoimunes refratárias a corticoterapia
6- Envolvimento extranodal sintomático
7- Presença de sintomas relacionados a doença: <ul style="list-style-type: none"> • perda não intencional $\geq 10\%$ do peso nos últimos 6 meses • febre $\geq 38^\circ\text{C}$ por duas ou mais semanas, sem evidência de infecção • sudorese noturna por ≥ 1 mês, sem evidência de infecção • fadiga significativa

Fonte: Adaptado de Hallek *et al.* (2018).

1.1 Justificativa

Nos últimos anos, o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da LLC evoluiu muito. Diversos biomarcadores foram identificados e são utilizados para avaliação prognóstica (HALLEK et al., 2018). Muitos destes não são amplamente disponíveis, especialmente nos países em desenvolvimento.

Poucos dados epidemiológicos sobre o tempo para primeiro tratamento e de sobrevida global da população brasileira com LLC estão disponíveis. No nordeste do país, poucos estudos foram publicados. Faz-se, portanto, essencial o conhecimento dos dados clínico epidemiológicos dos pacientes dessa região tão peculiar do nosso país, cujos recursos para avaliação prognóstica, como avaliação genética, e tratamento, somente quimioterapia está disponível no Sistema Único de Saúde, são ainda muito escassos. O conhecimento do perfil genético desses pacientes, permite uma melhor escolha do tratamento que deve ser oferecido em primeira linha, pois os pacientes com mutação do IGHV respondem bem ao tratamento imunoquimioterápico e aqueles com mutação do TP53 não respondem.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar o perfil clínico-epidemiológico e molecular de pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica acompanhados no serviço de hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar os dados epidemiológicos dos pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica no Estado do Ceará.
- Correlacionar os dados clínicos e laboratoriais com o tempo para primeiro tratamento (TPPT) e sobrevida global (SG).
- Correlacionar alterações genéticas, como *status* mutacional IGHV e TP53 com TPPT e SG.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo analítico retrospectivo do tipo transversal para avaliação dos dados clínico-epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico de LLC e acompanhados no ambulatório de doenças linfoproliferativas do Serviço de Hematologia do HUWC, com diagnóstico no período entre 01/11/2011 e 30/04/2019.

3.2 Local da pesquisa

As entrevistas e revisão do prontuário foram realizados durante as consultas médicas de rotina de cada paciente, no ambulatório de hematologia do HUWC, hospital de referência no diagnóstico e tratamento de doenças oncohematológicas, que funciona no espaço físico do HEMOCE de Fortaleza.

3.3 Participantes

Os participantes são pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico confirmado por imunofenotipagem de sangue periférico ou biopsia de linfonodo/medula óssea com imunohistoquímica, que foram acompanhados no ambulatório de doenças linfoproliferativas do Serviço de Hematologia do HUWC durante o período de 02/03/2017 e 30/04/2019.

Para os dados epidemiológicos, serão considerados os 147 pacientes que estão no banco de dados, incluindo 33 pacientes já falecidos ou que perderam seguimento há mais de 1 ano e 114 que continuam em acompanhamento. Foram excluídos os pacientes que não tem critérios imunofenotípicos para o diagnóstico de LLC.

3.4 Técnica de coleta de dados e instrumentos utilizados

O trabalho foi feito baseado no banco de dados do ambulatório de LLC do serviço de hematologia do HUWC e revisão dos prontuários médicos. O banco de dados trata-se de uma tabela criada no Microsoft Excel, versão 2013, contendo as seguintes informações: número

do prontuário, nome do paciente, idade atual, idade ao diagnóstico, data do diagnóstico (considerado a data do primeiro hemograma com linfocitose acima de $5000/\text{mm}^3$), linfometria ao diagnóstico, hemoglobina ao diagnóstico (se maior ou menor do que 10g/dL), plaquetometria ao diagnóstico (se maior ou menor do que $100000/\text{mm}^3$), dosagem de desidrogenase láctica, estadiamento de BINET, estadiamento de RAI modificado, *status* mutacional IGHV, *status* mutacional TP53, teste de antiglobulina direta, perfil sorológico (hepatite B, Hepatite C e HIV 1 e 2), número de comorbidades, segundas neoplasias, necessidade de tratamento atual ou prévio, data do início do primeiro tratamento ou data da última avaliação para os não tratados, protocolo de quimioterapia utilizado (baseado em fludarabina ou clorambucil), óbito (pacientes que não comparecerem ao ambulatório pelo período de 1 ano, não tendo sucesso em contato telefônico, foram considerados como óbito nos cálculos de sobrevida) e data do óbito. Para fins de análise, o tempo para primeiro tratamento foi calculado a partir do dia do diagnóstico até a data do início do primeiro tratamento. Os pacientes que concordaram em participar em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.5 Análise de dados

A análise estatística foi realizada através do *software GraphPad Prisma 7*. Para avaliação da normalidade das amostras de variáveis contínuas foi utilizado o teste de D'Agostino & Pearson, sendo considerado significativo $p > 0,05$. Para análise da significância estatística da relação entre variáveis categóricas, foram utilizados os testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (χ^2). Para as variáveis contínuas, com padrão de distribuição gaussiano, foram utilizados o teste t de Student, para análise de até 2 grupos, e teste ANOVA, para análise de 3 ou mais grupos. Considerando as variáveis não paramétricas foram utilizados os testes U de Mann-Whitney para análises de até 2 grupos e o teste de Kruskal-Wallis, quando mais de dois grupos foram analisados concomitantemente. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$.

Para o cálculo de TPPT e SG, foi utilizado o teste de log-rank (Mantel-Cox) e a representação gráfica foi através de curvas de Kaplan Meyer. Para a variável idade ao diagnóstico foram calculados a mediana de TPPT e OS para o tempo de seguimento máximo de 15 anos, para a variável gênero, em 10 anos. Para as variáveis anemia, linfometria e plaquetometria ao diagnóstico, estadiamento de RAI modificado e BINET, 5 anos. E para *status*

mutacional IGHV, 3 anos. Para o cálculo da mediana de SG para as variáveis hemoglobina e linfometria ao diagnóstico e RAI modificado foi considerado o período máximo de seguimentode 15 anos. Já para o estadiamento de BINET, necessidade de tratamento e tipo de tratamento de primeira linha o período foi de 10 anos. Para a variável plaquetometria ao diagnóstico foi de 5 anos. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$. Fator de correção de Boferroni foi utilizado para neutralizar problemas de comparações múltiplas.

3.6 Aspectos éticos

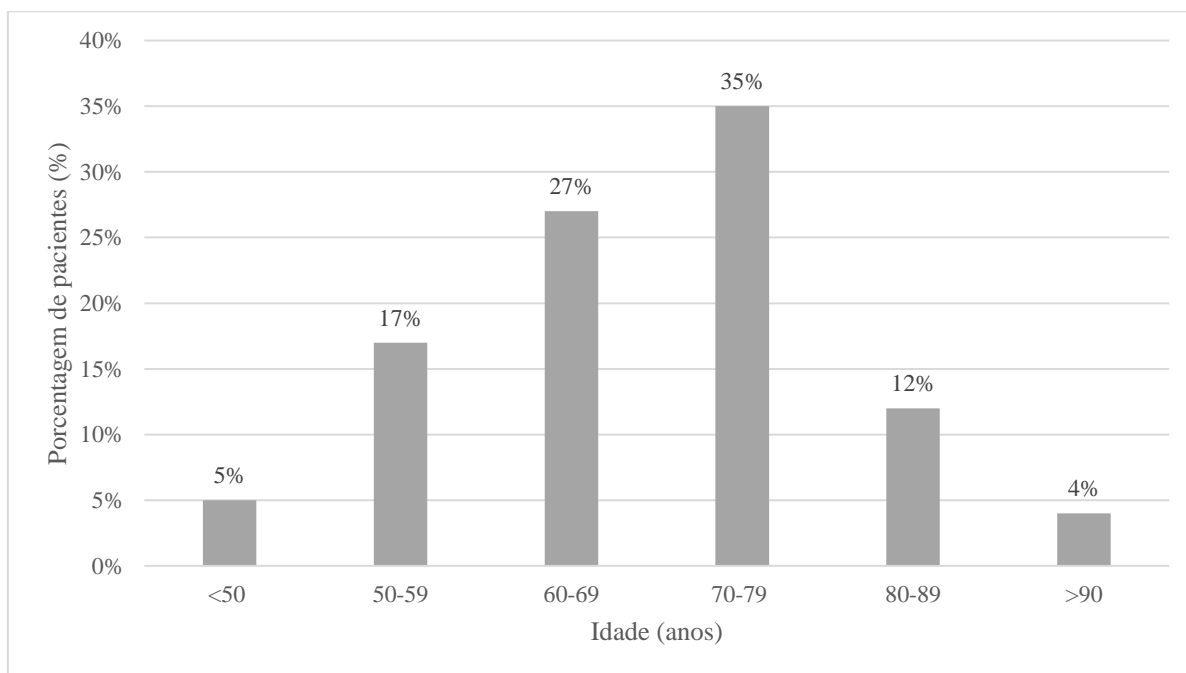
O trabalho foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do NPDM e do Hospital Universitário Walter Cantídio sob pareceres de número 3.048.197 e 3.259.596, respectivamente. Para participação no estudo, todos os voluntários foram orientados sobre os potenciais benefícios que o presente trabalho pode trazer e seus potenciais riscos. Os que concordaram com a participação, assinaram o TCLE.

4 RESULTADOS

4.1 Dados clínico-epidemiológicos e moleculares

A mediana de idade ao diagnóstico dos pacientes com LLC acompanhados no ambulatório de hematologia do HUWC foi de 70 anos, sendo 68 para os homens e 70 para as mulheres. A idade mínima foi de 36 anos e a máxima, 101. Conforme o teste de normalidade de D'Agostino & Pearson, a distribuição da idade ao diagnóstico seguiu padrão gaussiano com p de 0,9330. Cinco por cento dos pacientes tinham menos de 50 anos ao diagnóstico, enquanto na maioria dos pacientes (62%) o diagnóstico ocorreu entre 60 e 79 anos de idade (Gráfico 1).

Gráfico 1- Distribuição dos pacientes com LLC pela idade ao diagnóstico.



Legenda: Maior prevalência do diagnóstico de LLC entre indivíduos com mais de 60 anos (78%). Fonte: Próprio Autor.

Foi observado um aumento da idade média ao diagnóstico ao longo do tempo. Pacientes diagnosticados antes de 2010, a média foi de 62,42 anos e naqueles diagnosticados a partir de 2010 foi de 68,79 anos, o que foi estatisticamente significativo, $p = 0,0244$ (teste t de Student). Não foi encontrado diferença estatisticamente significativa entre a idade média ao diagnóstico e gênero, nível de hemoglobina, linfometria, plaquetometria, estadiamento BINET e RAI, e número de comorbidades (Tabela 1).

Tabela 1 – Correlação entre idade média ao diagnóstico e gênero, nível de hemoglobina, linfometria, plaquetometria, estadiamento BINET e RAI, *status* IGHV, *status* del 17p e número de comorbidades de pacientes com LLC acompanhados no HUWC.

Parâmetro (número de pacientes)	Média de idade ao diagnóstico (anos)	Desvio padrão	Valor <i>p</i> (Teste utilizado)
Sexo			
Masculino (78)	66,74	11,63	$p = 0,17$
Feminino (69)	69,35	11,38	(Teste <i>t</i> de Student)
Hemoglobina ao diagnóstico			
≥ 10g/dL (105)	67,12	12,21	$p = 0,42$
< 10g/dL (32)	69	11,43	(Teste <i>t</i> de Student)
Linfometria ao diagnóstico			
< 50.000/mm ³ (95)	68,21	10,72	$p = 0,68$
≥ 50.000/mm ³ (42)	67,36	12,72	(Teste <i>t</i> de Student)
Plaquetometria ao diagnóstico			
≥ 100.000/mm ³ (121)	68,2	11,52	$p = 0,07$
< 100.000/mm ³ (16)	62,75	10,95	(Teste <i>t</i> de Student)
BINET			
A (86)	68,06	11,96	$p = 0,94$
B (19)	67,16	10,49	(Teste ANOVA)
C (42)	68,14	11,4	
RAI			
Baixo Risco (48)	69,94	10,59	$p = 0,10$
Risco Intermediário (51)	65,04	11,97	(Teste ANOVA)
Alto Risco (38)	67,95	11,92	
Número de Comorbidades			
0-1 (57)	66,25	12,06	$p = 0,41$
2-4 (57)	68,02	11,04	(Teste <i>t</i> de Student)

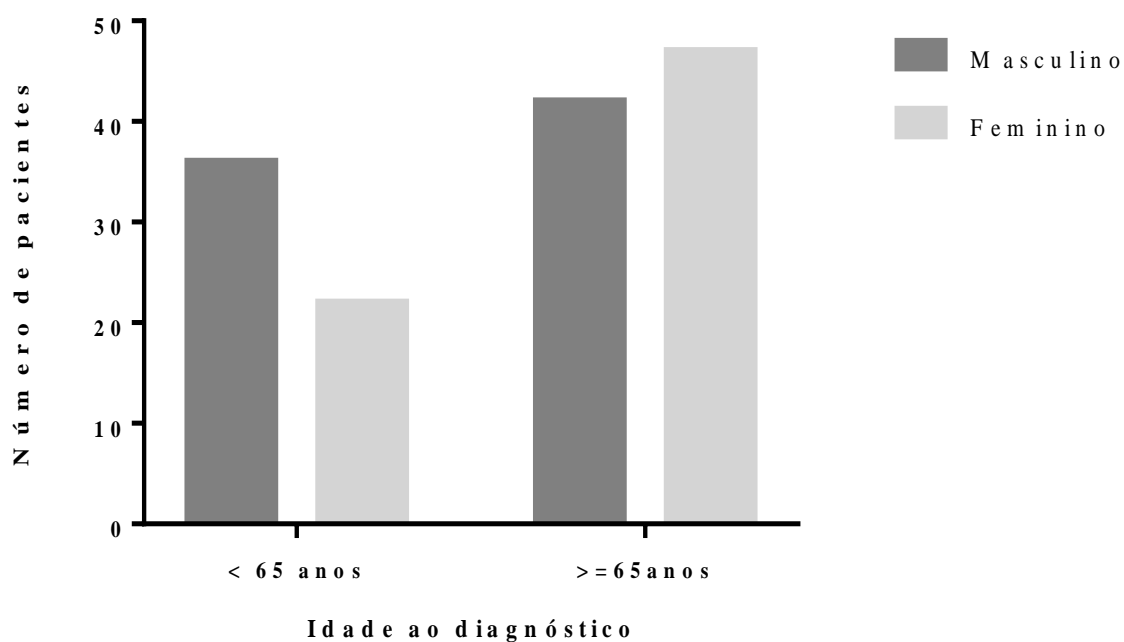
Fonte: Próprio autor.

Quanto ao gênero, 53% eram do sexo masculino e 47% do sexo feminino, com uma relação de 1,13:1. Quando estratificados pela idade ao diagnóstico, entre aqueles com menos de 65 anos, foi observado um predomínio no sexo masculino, com relação de 1,6:1, já entre os com 65 anos ou mais, observou-se uma inversão com discreto predomínio no sexo feminino, com relação de 1:1,12.

Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre a idade média ao diagnóstico e o gênero, mesmo quando estratificando a idade pelo *cut-off* de 65 anos,

$p = 0,09$ (teste exato de Fisher). No Gráfico 2, pode-se observar a variação da prevalência de gênero de acordo com a idade ao diagnóstico.

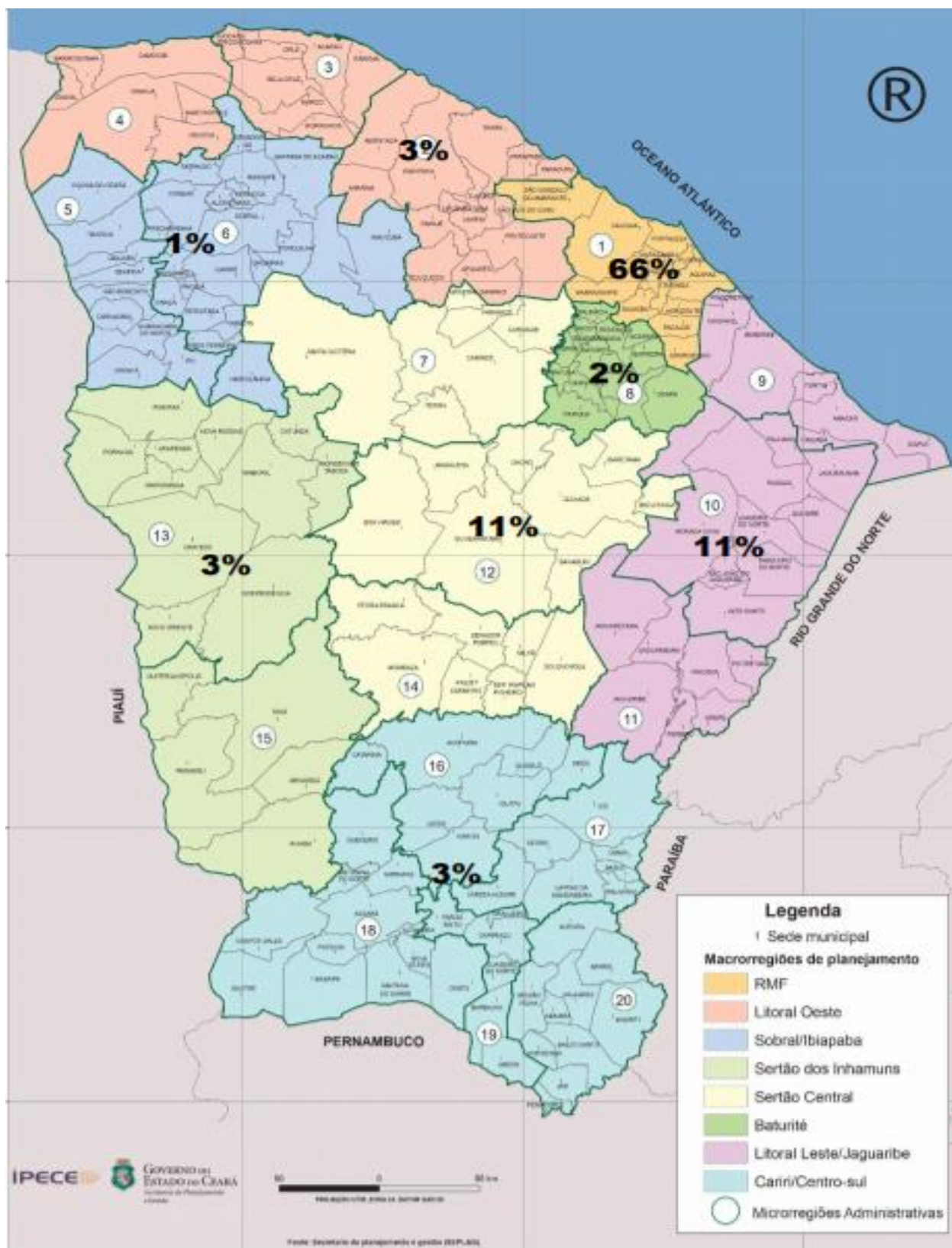
Gráfico 2 - Análise da idade ao diagnóstico de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero.



Legenda: Não foi observado diferença estatisticamente significativa entre a idade ao diagnóstico e o gênero ($p = 0,09$). Fonte: Próprio autor.

Considerando a distribuição dos pacientes entre as 8 macrorregiões do estado do Ceará, foi observado que a procedência da maioria dos pacientes foi da região metropolitana de Fortaleza (66%). Dos 34% provenientes do interior, 11% vem da macrorregião do litoral leste, 11% do sertão central, e com menos de 5% cada, as macrorregiões do litoral oeste, Sobral/Ibiapaba, sertão do Inhamuns, Baturité e Cariri/centro-sul (Figura 5).

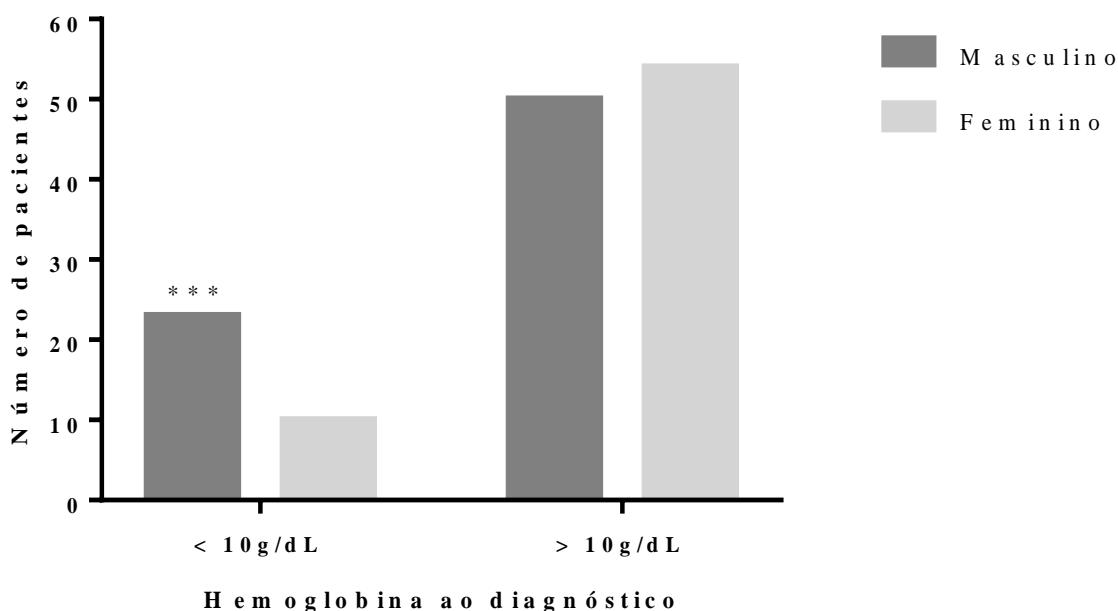
Figura 3 - Distribuição de pacientes com diagnóstico de LLC acompanhados no HUWC por Macrorregião de planejamento do estado do Ceará.



Fonte: Adaptado de Secretaria de Planejamento e Gestão do estado do Ceará

Os dados do hemograma ao diagnóstico de 137 pacientes estavam disponíveis. Considerando o *cut-off* de hemoglobina em 10g/dL, 104 pacientes (76%) apresentavam valor acima deste. Foi observado um risco 1,45 vezes maior de indivíduos do sexo masculino apresentarem hemoglobina < 10g/dL ao diagnóstico comparado com indivíduos do sexo feminino, com RR = 1,45, IC 95% 1,04 - 1,92 e $p = 0,04$ (teste exato de Fisher) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Análise da hemoglobina ao diagnóstico de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero.



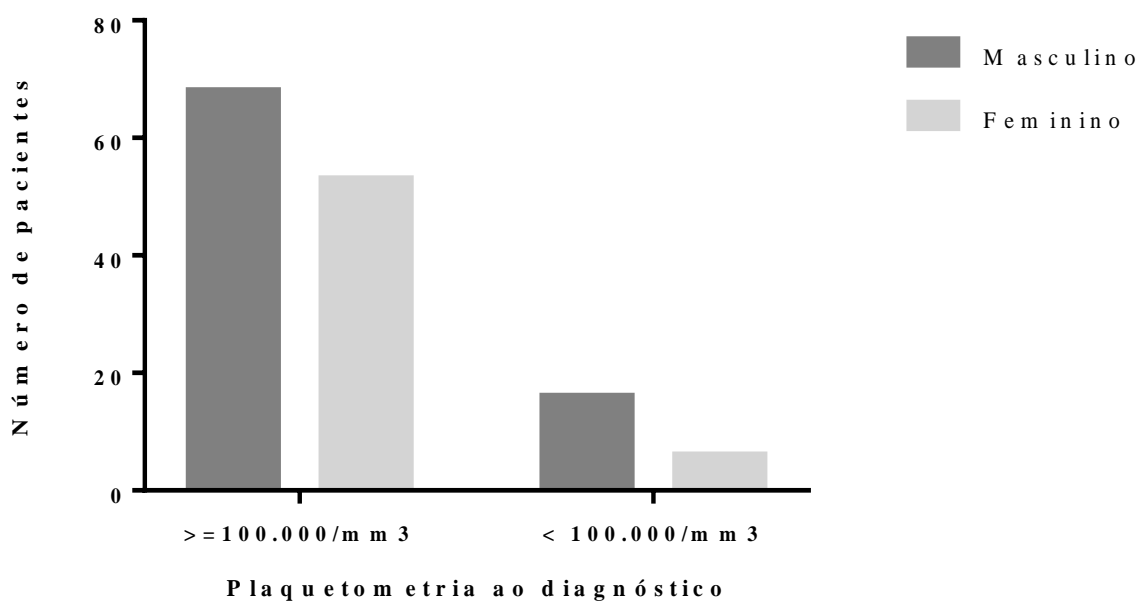
Legenda: Os indivíduos do sexo masculino apresentaram maior risco de hemoglobina < 10g/dL do que os do sexo feminino ($p = 0,04$). Fonte: Próprio autor.

A mediana da linfometria ao diagnóstico foi de 28.535 linfócitos/mm³ (Desvio padrão: 55.372). A distribuição da contagem de linfócitos ao diagnóstico não seguiu um padrão gaussiano (Teste de D'Agostino & Pearson, $p < 0,0001$). Observou-se uma tendência de maior contagem de linfócitos ao diagnóstico entre indivíduos do sexo masculino, $p = 0,05$ (teste Mann-Whitney).

Considerando um *cut-off* de 100.000 plaquetas/mm³, apenas 16 pacientes (11,6%) apresentaram plaquetometria ao diagnóstico menor que esse valor. Não foi observado diferença

estatisticamente significativa entre a plaquetometria ao diagnóstico e o gênero, $p = 0,16$ (teste de Fisher) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Análise da plaquetometria ao diagnóstico de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero.



Legenda: Não houve diferença significativa entre plaquetometria ao diagnóstico entre os gêneros ($p = 0,16$). Fonte: Próprio autor.

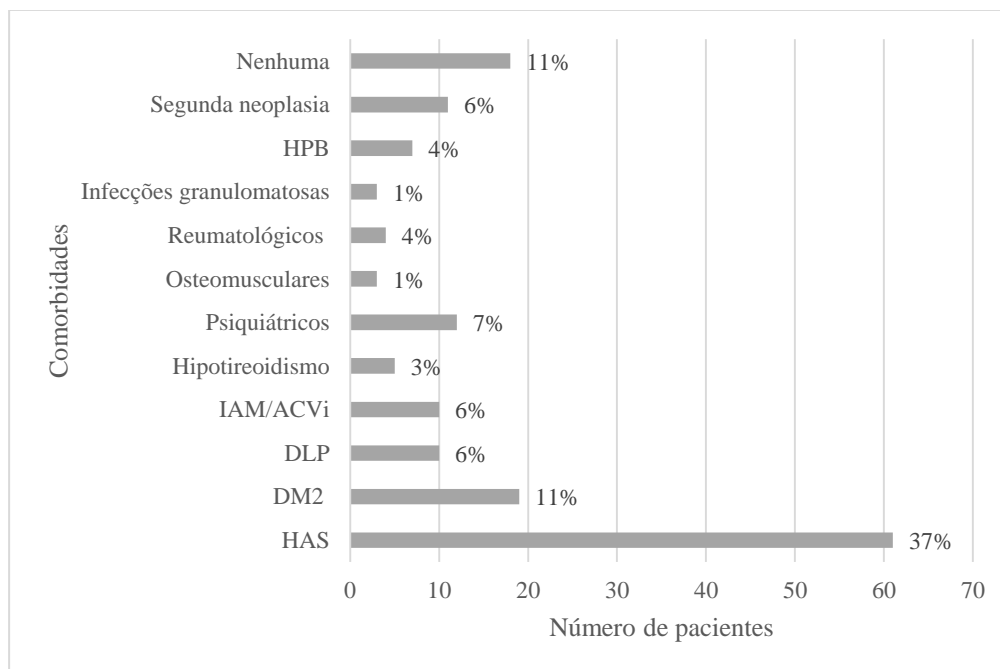
O diagnóstico foi feito por imunofenotipagem do sangue periférico em 101 pacientes (90%); por biópsia de medula óssea (BMO) em 6 pacientes, um deles linfoma linfocítico; por biópsia de linfonodo em 2 pacientes, um deles linfoma linfocítico; por imunofenotipagem associado a biópsia de medula óssea em 2 pacientes e, por fim, imunofenotipagem associada a biópsia de linfonodo em 1 paciente, cujo diagnóstico foi de transformação para linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), ou síndrome de Richter.

O teste da antiglobulina direta (TAD) foi pesquisado em 86 pacientes e foi positivo em 11,5%. Dois pacientes, ambos do sexo masculino, tinham critérios para anemia hemolítica auto-imune. Considerando o gênero, 7 homens (15%) e 3 mulheres (7,5%) apresentaram TAD positivo, porém sem diferença estatisticamente significativa, $p = 0,33$ (teste exato de Fisher).

O perfil sorológico de 95 pacientes, 3 apresentavam sorologia positiva no teste de triagem para hepatite B, o antígeno *core* do vírus da hepatite B (Anti-HBC total), porém todos evoluíram para cura sorológica, com positividade para anticorpo anti-antígeno de superfície da hepatite B (Anti-HBsAg). Nenhum paciente apresentou sorologia positiva para hepatite C e HIV no presente estudo.

Considerando o número de comorbidades, dos 115 pacientes que tinham informação, 14% não tinham nenhuma, 35% tinham uma e 51% tinham 2 ou mais. A média de comorbidades entre os homens foi de 1,5 e para as mulheres de 1,9, $p = 0,08$ (teste U de Mann-Whitney). As canceres mais frequentes foram: pele não melanoma em 9 pacientes, próstata em 2, pulmão em 1 e carcinoma de células renais em 1. As manifestações reumatológicas concomitantes foram: vasculite leucocitoclástica, artrite reumatoide, polimialgia reumática e lupus discoide. Quanto as infecções granulomatosas, 1 paciente teve diagnóstico de tuberculose e 2 de hanseníase. O distúrbio osteomuscular mais frequente foi osteoporose. As comorbidades psiquiátricas mais frequentes foram depressão, em 6 pacientes e transtorno de ansiedade em 6. O resumo das comorbidades mais prevalentes, pode ser vista no gráfico 5.

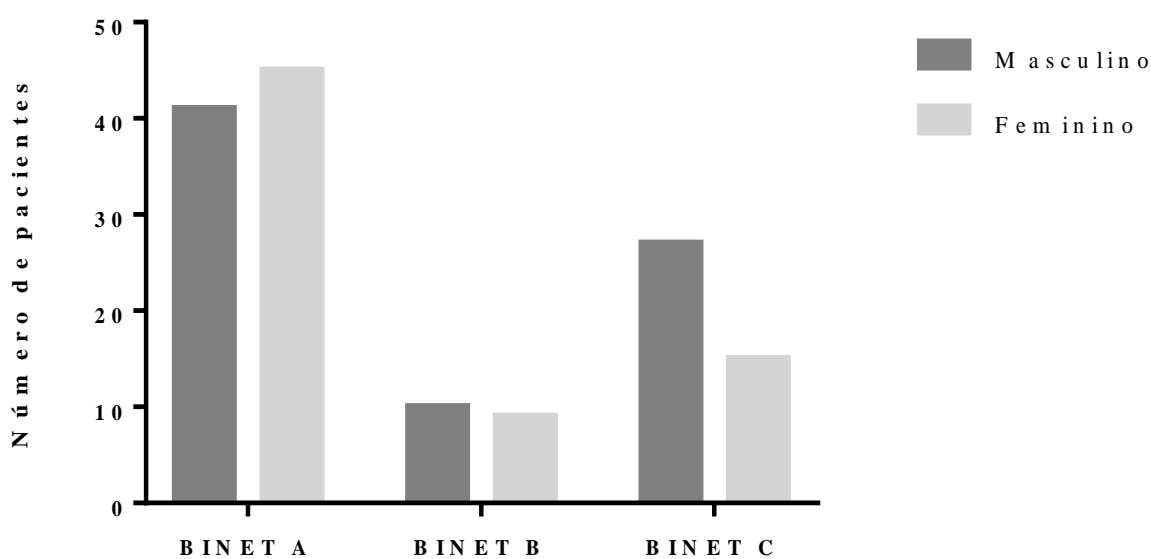
Gráfico 5 - Comorbidades mais prevalentes em pacientes com LLC acompanhados no HUWC



Fonte: Próprio autor.

Em relação ao estadiamento de BINET, 86 pacientes (58%) são classificados como A, 19 (13%) como B e 42 (29%) como C. Não foi visto também diferença entre estadiamento de BINET e gênero, $p = 0,20$ (teste do qui-quadrado) (Gráfico 6). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a contagem de linfócitos entre os pacientes estratificados pelo estadiamento de BINET, $p = 0,07$ (teste de Kruskal-Wallis).

Gráfico 6 - Análise do estadiamento de BINET de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero.



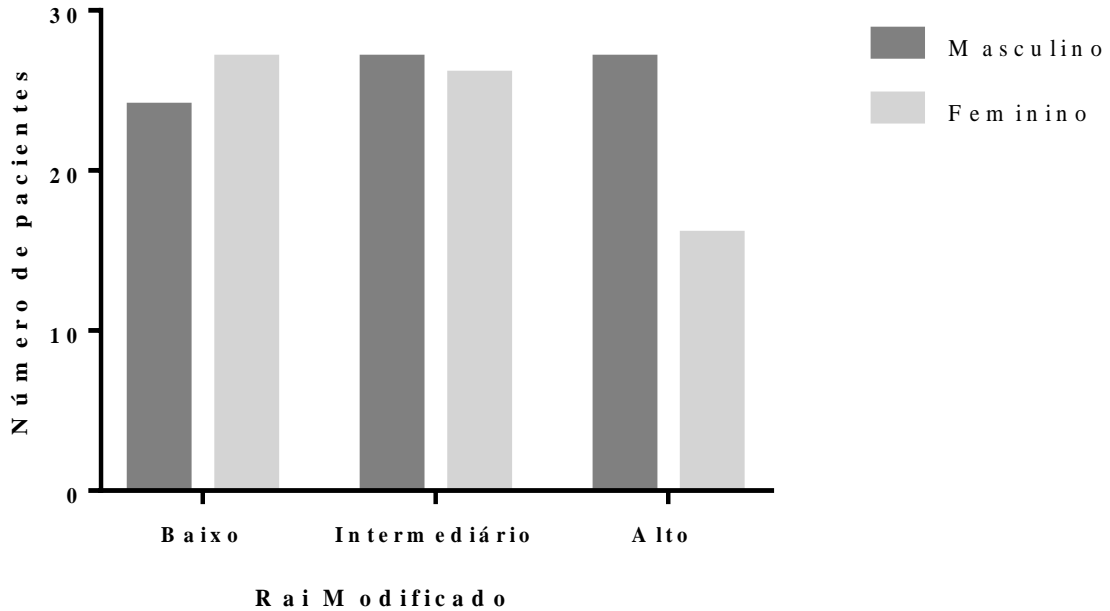
Legenda: Não houve diferença estatisticamente significativa entre o gênero e o estadiamento de BINET ao diagnóstico ($p = 0,20$). Fonte: Próprio autor.

Utilizando o estadiamento de RAI modificado, 51 pacientes (34%) foram classificados como de baixo risco, 53 (36%) como risco intermediário e 43 (30%) como alto risco. Não foi visto também diferença entre estadiamento de RAI e gênero, $p = 0,29$ (teste do qui-quadrado) (Gráfico 6).

Também não se observou diferença estatisticamente significativa entre a contagem de linfócitos ao diagnóstico entre os pacientes estratificados pelo estadiamento de RAI modificado, $p = 0,35$ (teste de Kruskal-Wallis).

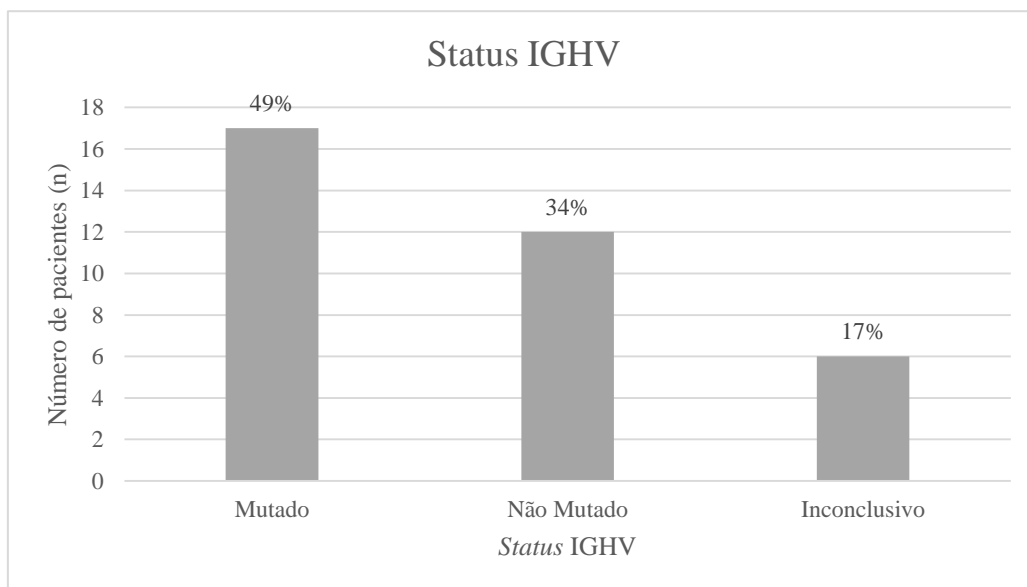
O *status* mutacional IGHV foi pesquisado em 35 pacientes, sendo mutado em 17 deles (49%), não mutado em 12 (34%) e inconclusivo em 6 (17%). Não houve correlação entre *status* mutacional IGHV e o gênero, RR de 1,58 com IC 0,68 a 4,15 e $p = 0,45$ (teste exato de Fisher) (Gráfico 8).

Gráfico 7 - Análise do estadiamento de RAI modificado de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo gênero.



Legenda: Não houve diferença estatisticamente significativa entre o gênero e o estadiamento de Rai modificado ao diagnóstico ($p = 0,29$). Fonte: Próprio autor

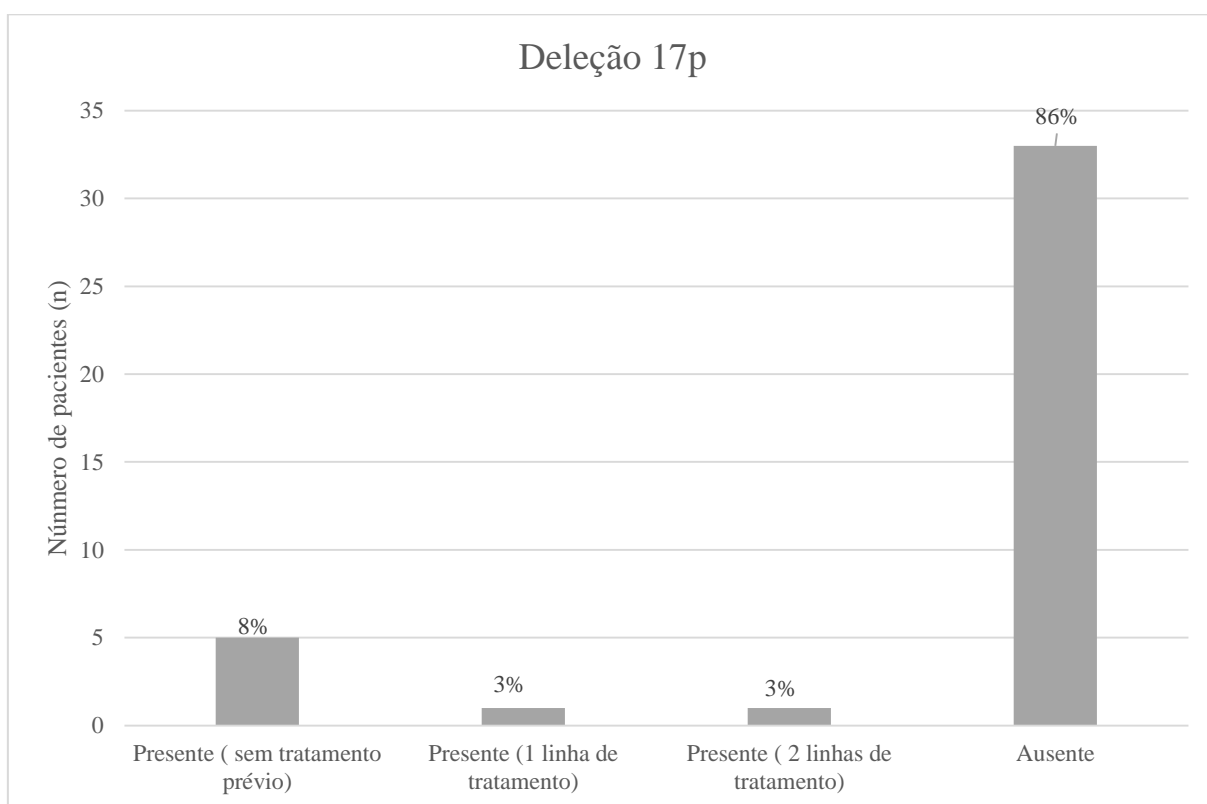
Gráfico 8 - Distribuição do *status* IGHV entre 35 pacientes com LLC acompanhados no HUWC



Legenda: Observa-se maior prevalência de IGVH mutado (49%). Fonte: Próprio autor.

A mutação do TP53 foi pesquisada em 38 pacientes, sendo presente em 5 deles (13%) e ausente nos outros 33 (87%). Dentre os pacientes que apresentaram a mutação, 3 deles, 8% do total pesquisado, eram virgens de tratamento, 1 deles após uma linha de tratamento e o outro após duas linhas de tratamento (Figura 11). Não houve correlação da presença ou ausência da mutação TP53 e o gênero, RR 1,65 com IC 0,73 a 2,67 e $p = 0,34$ (teste exato de Fisher) (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Distribuição da mutação TP53 entre 38 pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificado pelo número de linhas de tratamento prévias.



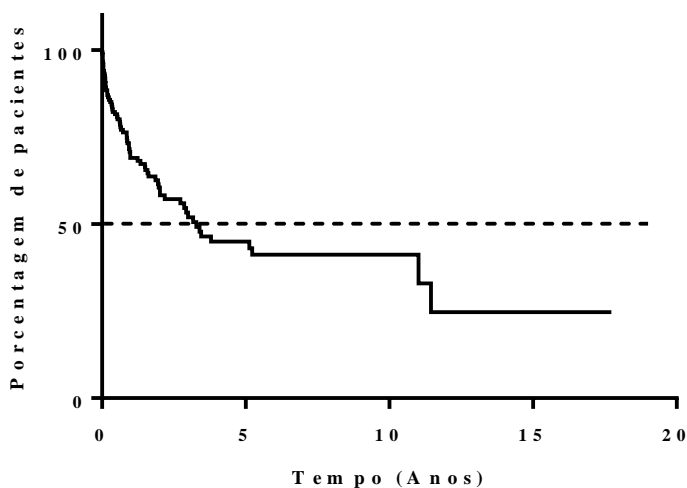
Legenda: Observa-se maior prevalência de ausência da deleção 17p (86%). Fonte: Próprio autor.

4.2 Variáveis associadas a tempo para primeiro tratamento

Nem todos os pacientes com LLC necessitam de tratamento ao diagnóstico. No presente estudo, 67 pacientes (45%) já receberam pelo menos 1 linha de tratamento, enquanto 80 (55%) nunca receberam nenhuma. Considerando todos os pacientes, o TPPT foi de 3,2 anos (Gráfico 10). A mediana de TPPT entre indivíduos com idade < 60 anos foi de 1,9 anos, já para aqueles com idade ≥ 60 anos, de 3,4 anos, $p = 0,05$ (teste de Mantel-Cox). Observa-se uma

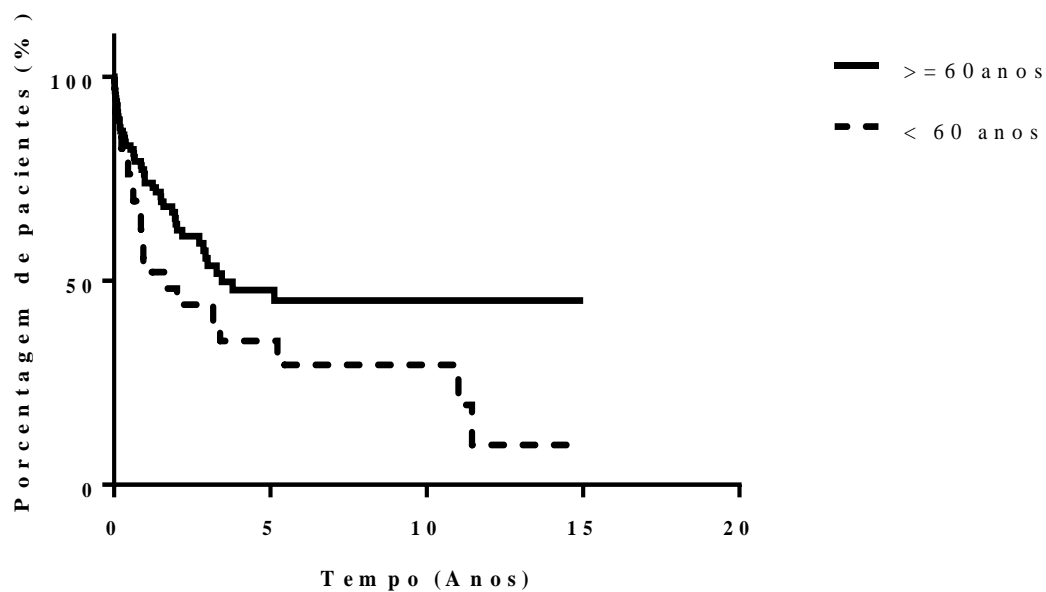
tendência dos pacientes mais jovens, necessitarem de tratamento antes dos mais idosos (Gráfico 11).

Gráfico 10 - Tempo para primeiro tratamento entre todos os pacientes com LLC acompanhados no HUWC.



Legenda: Mediana de tempo para primeiro tratamento de 3,2 anos. Fonte: Próprio autor.

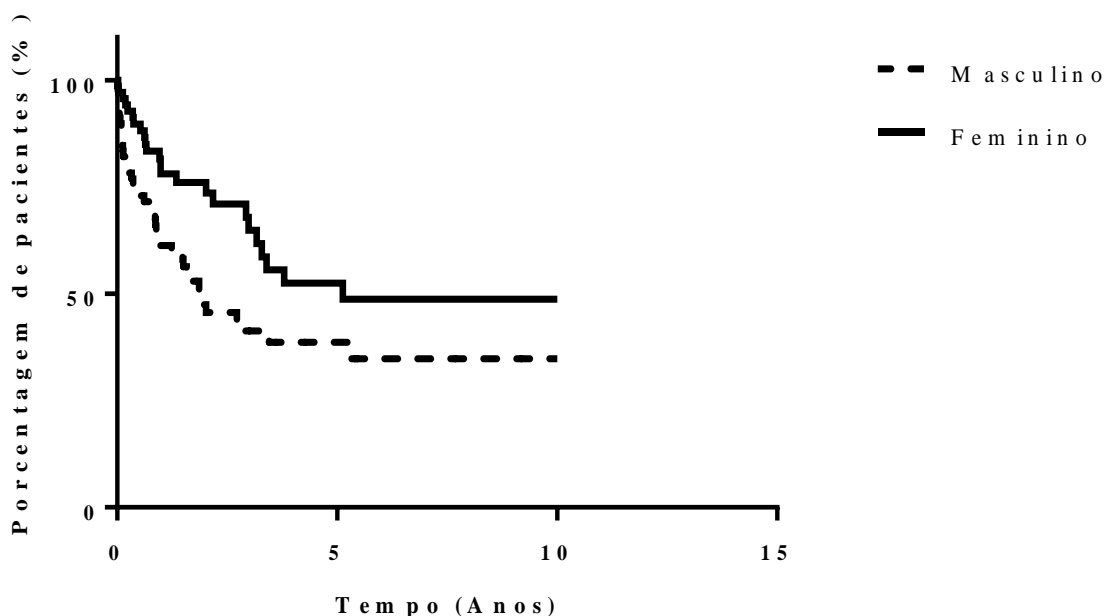
Gráfico 11 - Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pela idade ao diagnóstico.



Legenda: Observa-se tendência de maior TPPT entre os indivíduos com idade ≥ 60 anos ($p=0,05$). Fonte: Próprio autor.

Quanto ao gênero, a mediana de TPPT nos indivíduos do sexo masculino foi significativamente menor que os dos indivíduos do sexo feminino, $p = 0,005$ (teste de Log-Rank), de 1,9 e 5,1, anos, respectivamente (Gráfico 12).

Gráfico 12 - Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados por gênero.



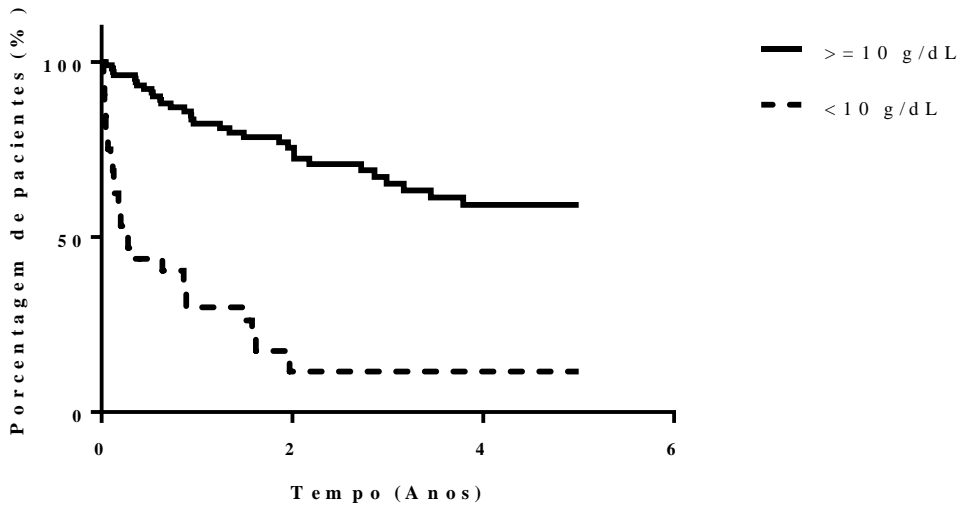
Legenda: Observa-se maior tempo para primeiro tratamento entre indivíduos do sexo feminino ($p= 0,005$). Fonte: Próprio autor.

A hemoglobina ao diagnóstico também foi um importante preditor de tratamento em 5 anos (Gráfico 13). Aqueles indivíduos com valor $\geq 10\text{g/dL}$, a mediana de TPPT não foi atingida e naqueles com hemoglobina $< 10\text{g/dL}$ foi de 3,1 meses, $p < 0,0001$ (Teste de log-rank).

Para linfometria (Gráfico 14), aqueles que apresentaram valores $< 50.000/\text{mm}^3$ não tiveram a mediana de TPPT atingida e aqueles com valores $\geq 50.000/\text{mm}^3$ foi de 10,4 meses, $p < 0,0001$ (teste de log-rank).

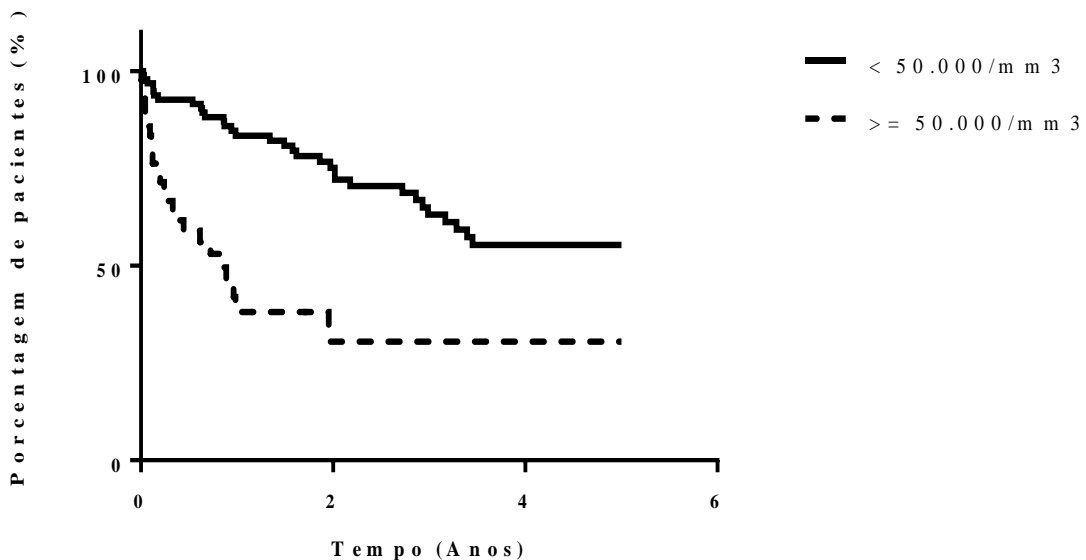
Foi observado também, que a contagem plaquetária $< 100.000/\text{mm}^3$ apresentou mediana de TPPT de 9,5 meses e quando a contagem foi $\geq 100.000/\text{mm}^3$ não foi atingida (Gráfico 15), $p = 0,005$ (Teste de log-rank). No nosso meio, o resultado do hemograma foi muito importante na estratificação de pacientes de risco para tratamento nos próximos 5 anos.

Gráfico 13 - Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pela hemoglobina ao diagnóstico.



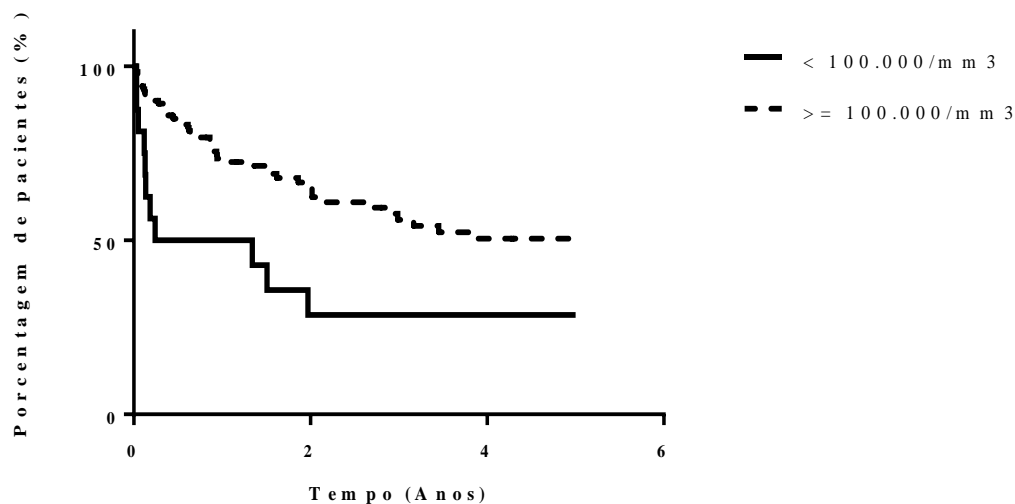
Legenda: Observa-se maior TPPT entre indivíduos com hemoglobina ao diagnóstico ≥ 10 d/dL ($p= 0,0001$). Fonte: Próprio autor.

Gráfico 14 - Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pela linfometria ao diagnóstico.



Legenda: Observa-se maior TPPT entre indivíduos com linfometria ao diagnóstico ≥ 50.000 /mm³ ($p= 0,0001$). Fonte: Próprio autor.

Gráfico 15 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pela plaquetometria ao diagnóstico.



Legenda: Observa-se maior TPPT entre indivíduos com plaquetometria ao diagnóstico $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($p=0,005$). Fonte: Próprio autor.

O sistema de estadiamento de RAI modificado foi um importante preditor do TPPT (Gráfico 16). Os pacientes classificados como de baixo risco a mediana de TPPT não foi atingida, nos de risco intermediário foi de 2,8 anos e nos de alto risco, 7 meses, $p < 0,001$ (teste Log-Rank).

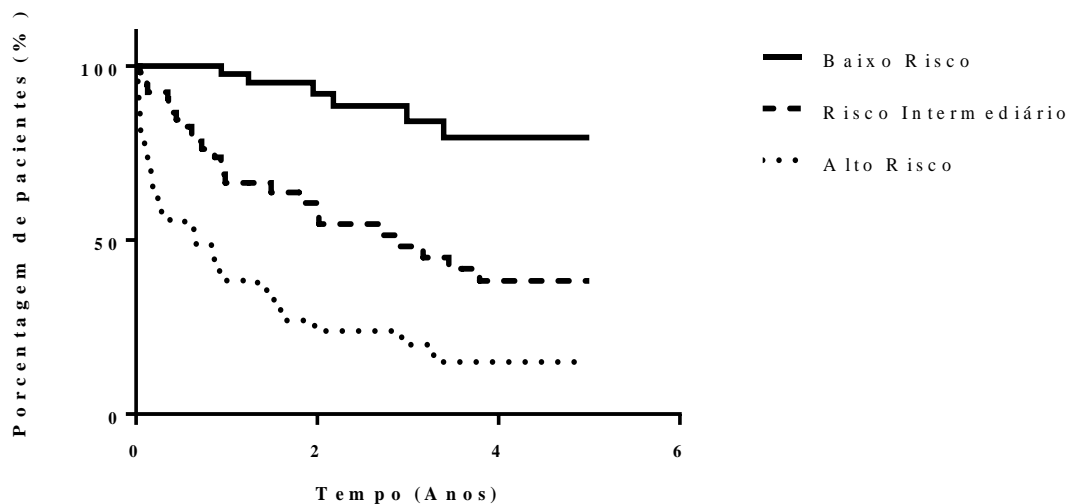
O estadiamento de BINET também conseguiu estratificar os pacientes em 2 grupos de risco para necessidade de tratamento (Gráfico 17). Para os pacientes classificados como BINET A, a mediana de TPPT não foi atingida, para aqueles BINET B foi de 11,5 meses e para aqueles BINET C, 7 meses, $p < 0,001$ (teste de Log-Rank). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a mediana de TPPT dos pacientes classificados como BINET B e BINET C, $p = 0,14$ (teste de Log-Rank).

A mediana de tempo para primeiro tratamento não foi atingida em pacientes com *status* IGHV mutado ou não mutado (Gráfico 18). O TPPT foi maior em pacientes com *status* mutado, $p = 0,03$ (teste Log-Rank).

Não houve diferença na mediana de TPPT entre pacientes com deleção 17p e naqueles sem essa alteração genética, $p = 0,26$ (teste de Log-Rank). Apenas 5 pacientes

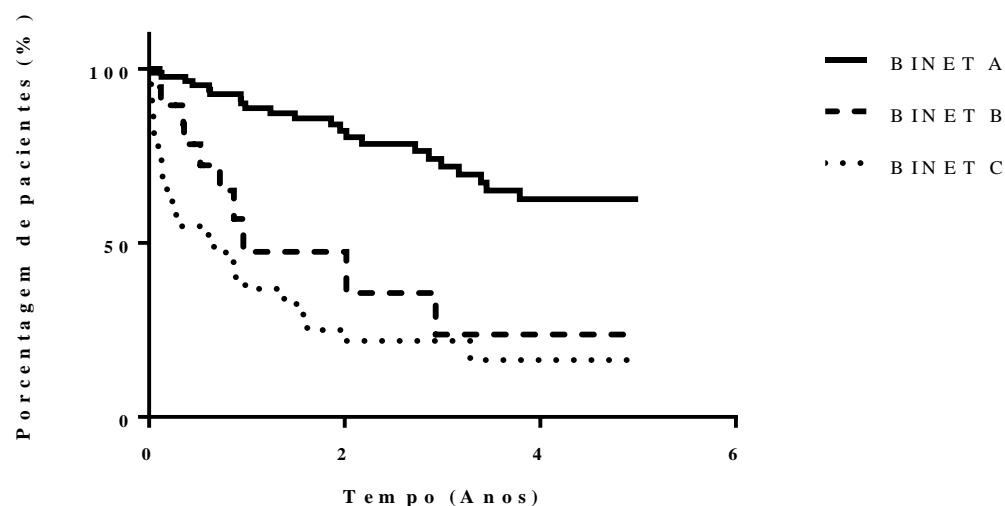
apresentaram a del 17p (Gráfico 19). A tabela 2 resume os dados de TPPT dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC.

Gráfico 16 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pelo estadiamento RAI modificado.



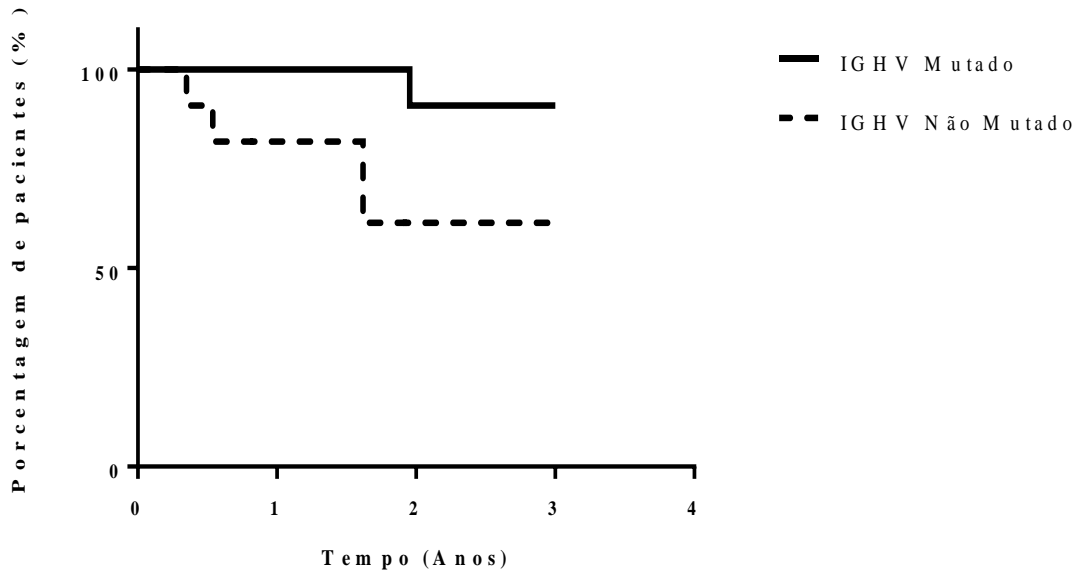
Legenda: Observa-se diferença estatisticamente significativa no TPPT entre os diferentes estadiamentos de RAI modificado ao diagnóstico ($p < 0,0001$). Fonte: Próprio autor.

Gráfico 17 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pelo estadiamento de BINET.



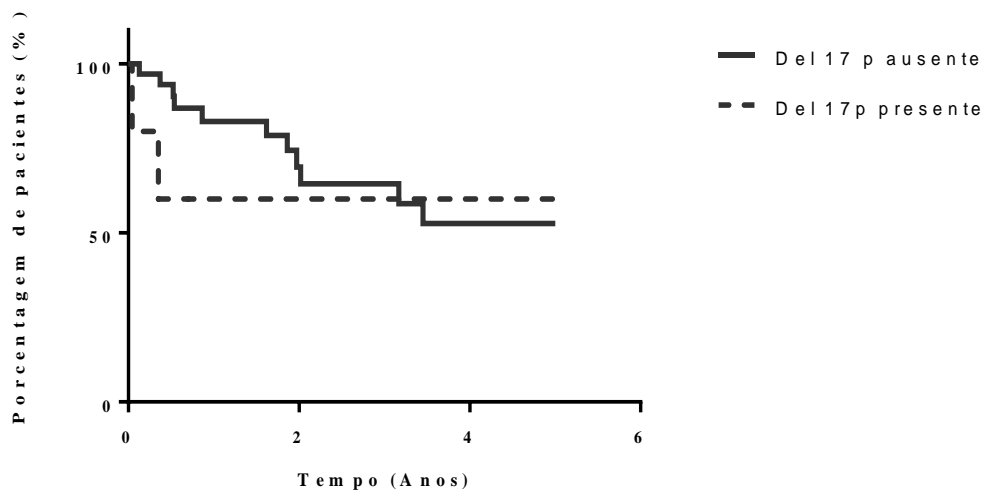
Legenda: Observa-se diferença estatisticamente significativa no TPPT entre os diferentes estadiamentos de BINET ao diagnóstico ($p < 0,0001$). Fonte: Próprio autor.

Gráfico 18 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pelo *status* IGHV.



Legenda: Observa-se diferença estatisticamente significativa no TPPT entre indivíduos com IGHV mutado e não mutado ($p= 0,03$). Fonte: Próprio Autor.

Gráfico 19 - Tempo para primeiro tratamento de pacientes com LLC acompanhados no HUWC, estratificados pelo *status* del 17p.



Legenda: Não observa-se diferença estatisticamente significativa entre TPPT entre indivíduos com ou sem del 17p ($p= 0,39$). Fonte: Próprio Autor.

Tabela 2 – Resultado de análise univariada de Tempo para primeiro tratamento dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC.

Parâmetro(número de pacientes)	Mediana de TPPT (meses)	Hazard Raio (IC 95%)	Valor p
Idade			
< 60 anos (34)	20,8	1,8	0,05
≥ 60 anos (113)	40,8	(1 – 3,2)	
Sexo			
Masculino (78)	22,8	1,8	p = 0,005
Feminino (69)	61,2	(1,1 – 3,0)	
Hemoglobina ao diagnóstico			
≥ 10g/dL	Não atingida*	0,045	p < 0,0001
< 10g/dL	3,1	(0,021 – 0,1)	
Linfometria ao diagnóstico			
< 50.000/mm ³ (95)	Não atingida*	0,18	p < 0,0001
≥ 50.000/mm ³ (42)	10,4	(0,09 – 0,36)	
Plaquetometria ao diagnóstico			
≥ 100.000/mm ³	Não atingida*	0,27	p = 0,005
< 100.000/mm ³	9,5	(0,11 – 0,68)	
BINET			
A (86)	Não atingida*	-	p < 0,0001
B (19)	11,5		p = 0,14****
C (42)	7,5		
RAI			
Baixo Risco (51)	Não atingida*	-	p < 0,0001
Risco Intermediário (53)	33,6		p < 0,0005****
Alto Risco (43)	7,9		
IGHV			
Mutado (17)	Não atingida**	0,079	p = 0,03
Não mutado (12)	Não atingida**	(0,0081 – 0,77)	
Mutação TP53			
Ausente (24)	Não atingida**	0,3	p = 0,39
Presente (5)	Não atingida**	(0,037 – 2,5)	

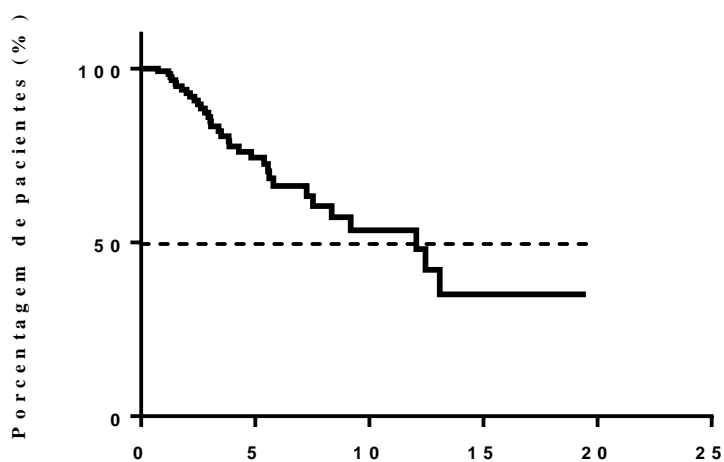
* em 5 anos, ** e anos, **** análise referente as duas linhas inferiores do atual parâmetro.

Fonte: Próprio autor.

4.3 Variáveis associadas a Sobrevida Global

A sobrevida global em 5 anos, entre os 147 pacientes elegíveis para essa análise, foi de 80%. Quando estratificado pelo sexo, entre a mulheres a sobrevida em cinco anos foi de 94%, contra 77% dos homens, $p = 0,005$, HR 0,31 (IC95% 0,13 – 0,71). A mediana de SG foi de 12 anos (Gráfico 20). Dos 33 pacientes que tiveram o desfecho de mortalidade, em 31 o local do óbito foi fora do HUWC, não sendo possível analisar a causa.

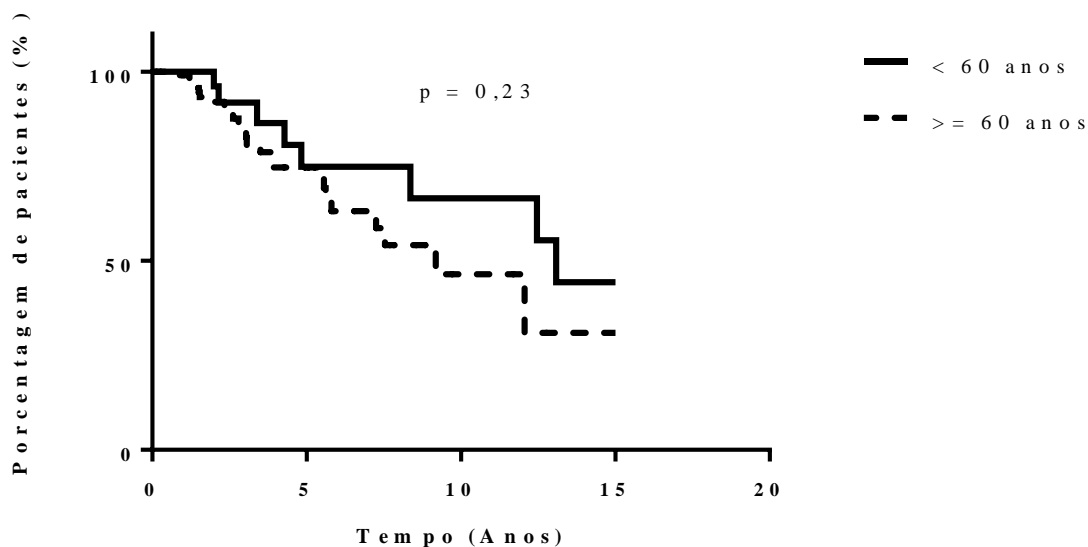
Gráfico 20: Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC.



Legenda: Mediana de sobrevida global de 12 anos. Fonte: Próprio autor.

Quando estratificados pela idade, < 60 anos ou ≥ 60 anos, a mediana de SG foi de 13 e 9,1 anos, respectivamente, $p = 0,23$ (teste de Log-Rank). Considerando esse *cut-off* de idade, não se observou diferença estatisticamente significativa (Gráfico 21). Nesse período de acompanhamento, ocorreram 8 óbitos entre os indivíduos com idade < 60 anos e 25 naqueles com idade ≥ 60 anos. 76% dos pacientes mais jovens continuavam vivos após esse período de seguimento, enquanto 77% entre os idosos.

Gráfico 21 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pela idade.



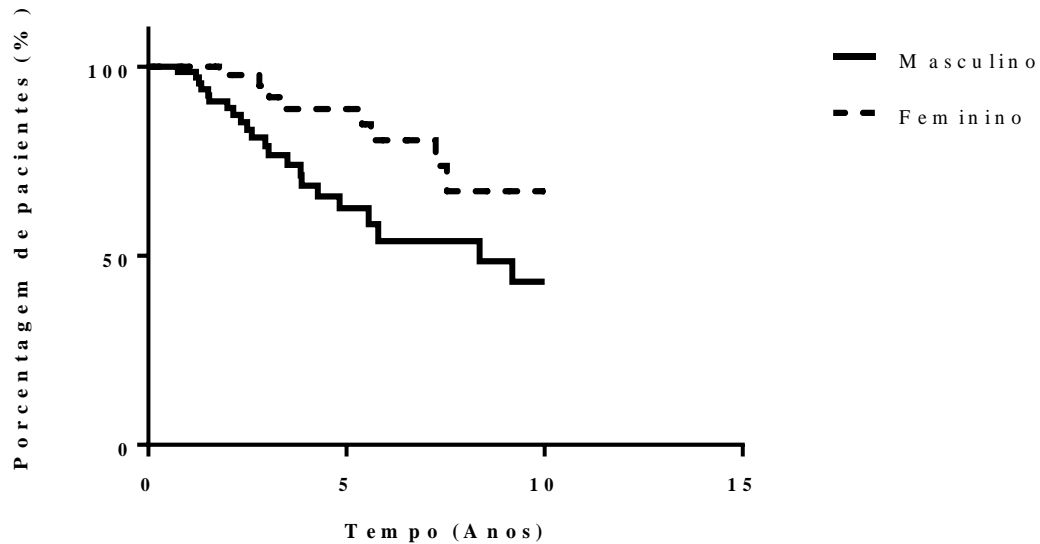
Legenda: Não se observa diferença entre a idade ao diagnóstico e a SG ($p=0,23$). Fonte: Próprio autor.

Quando estratificados por gênero (Gráfico 22), a mediana de sobrevida global em 10 anos não foi atingida para as mulheres e foi de 8,3 anos para os homens, $p = 0,01$ (teste de Log-Rank). Em 10 anos, ocorreram 22 óbitos entre os indivíduos do sexo masculino e 8 entre os do sexo feminino. 72% dos homens continuavam em acompanhamento após esse período de seguimento, comparado com 88% das mulheres.

Quando estratificados quando a hemoglobina ao diagnóstico (Gráfico 23), os pacientes que apresentaram valor $< 10\text{g/dL}$, a mediana de SG foi de 3,8 anos e os com valor $\geq 10\text{g/dL}$ foi de 13 anos, $p = 0,0005$ (teste de Log-Rank). Ocorreram 12 óbitos entre os pacientes com menor valor de hemoglobina e 14, nos pacientes com valor maior ou igual a 10g/dL . Ao final do período de seguimento, 76% dos pacientes no grupo de maior valor de hemoglobina estavam vivos, comparado com 62% do outro grupo.

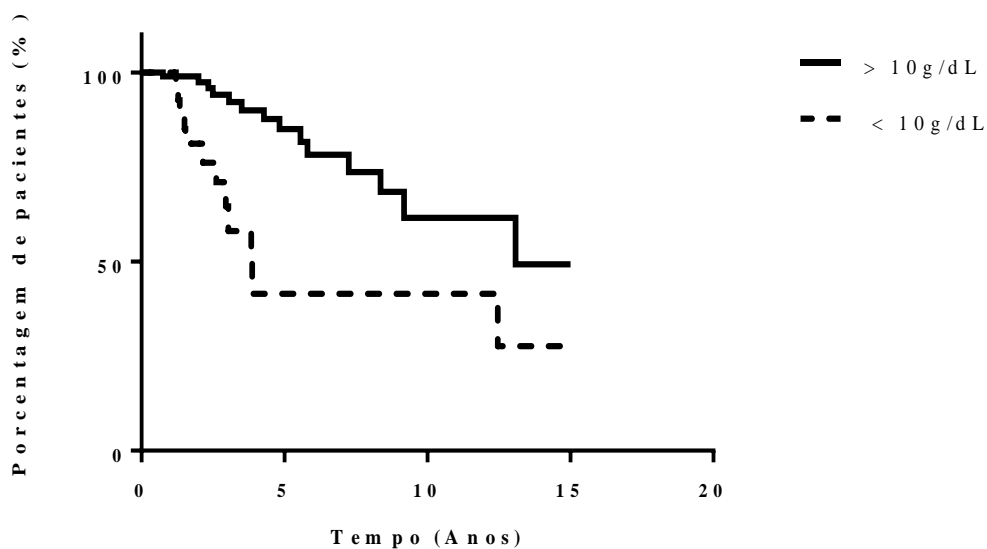
Quando estratificados para linfometria ao diagnóstico (Gráfico 24), se $< 50.000/\text{mm}^3$ ou $\geq 50.000/\text{mm}^3$, a mediana de SG foi de 13 e 4,8 anos, respectivamente, $p = 0,02$ (teste de Log3Rank). Ocorreram 18 óbitos no grupo com menor linfometria, comparado com 12 no grupo com maior linfometria. Ao final do período de seguimento, 81% dos pacientes com menor linfometria estavam vivos e 71% daqueles com linfometria $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Gráfico 22 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados por sexo.



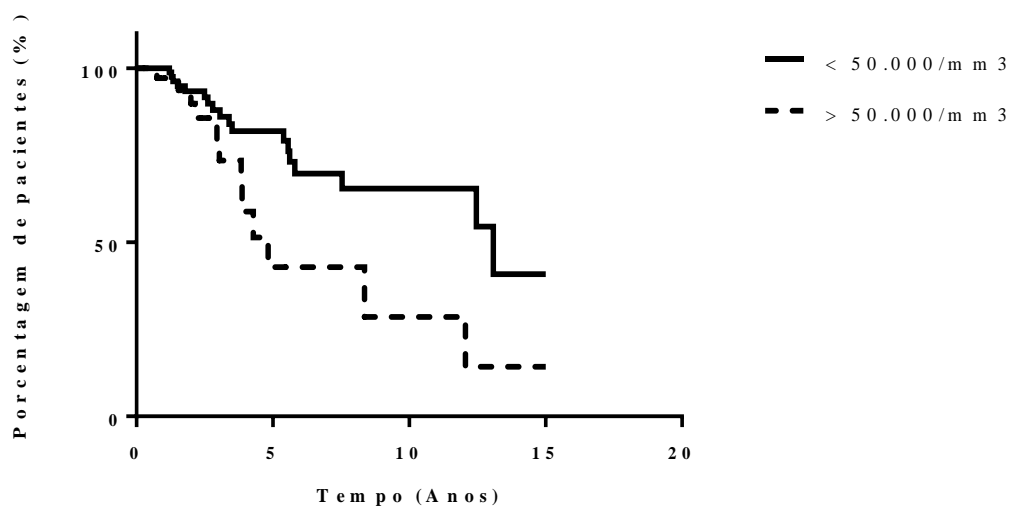
Legenda: Observa-se maior SG entre indivíduos do sexo feminino ($p= 0,01$). Fonte: Próprio autor.

Gráfico 23 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pela hemoglobina ao diagnóstico.



Legenda: Observa-se maior SG entre indivíduos com hemoglobina ao diagnóstico ≥ 10 d/dL ($p= 0,0005$). Fonte: Próprio autor.

Gráfico 24 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pela linfometria ao diagnóstico.



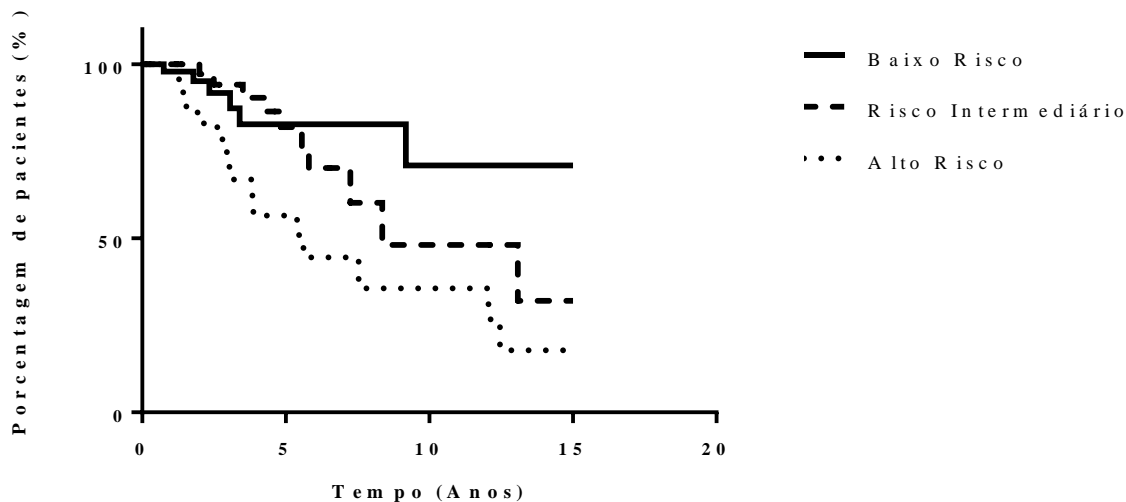
Legenda: Observa-se maior SG entre indivíduos com linfometria ao diagnóstico $\geq 50.000/mm^3$ ($p= 0,02$). Fonte: Próprio autor.

Quando o parâmetro plaquetometria ao diagnóstico é considerado, não houve diferença significativa entre os pacientes com valor $\geq 100.000/mm^3$ e aqueles com valor $< 100.000/mm^3$, ambos com mediana de sobrevida não atingida em 5 anos, $p = 95$ (teste Log-Rank). Ocorreram 2 óbitos no grupo com menor contagem plaquetária e 17 no outro grupo. 86% dos pacientes com mais de 100.000 plaquetas $/mm^3$ estavam vivos no final do período de seguimento, comparado com 87% do outro grupo.

Considerando o estadiamento de RAI modificado (Gráfico 25), os pacientes classificados como de risco baixo, intermediário e alto apresentaram mediana de SG em 5 não atingida, 8,3 e 5,6 anos, respectivamente. O desfecho óbito foi observado em 6, 10 e 17 pacientes, respectivamente. Ao final do período de seguimento, 88% dos pacientes de baixo risco, 81% dos de risco intermediário e 60% dos de alto risco continuaram vivos.

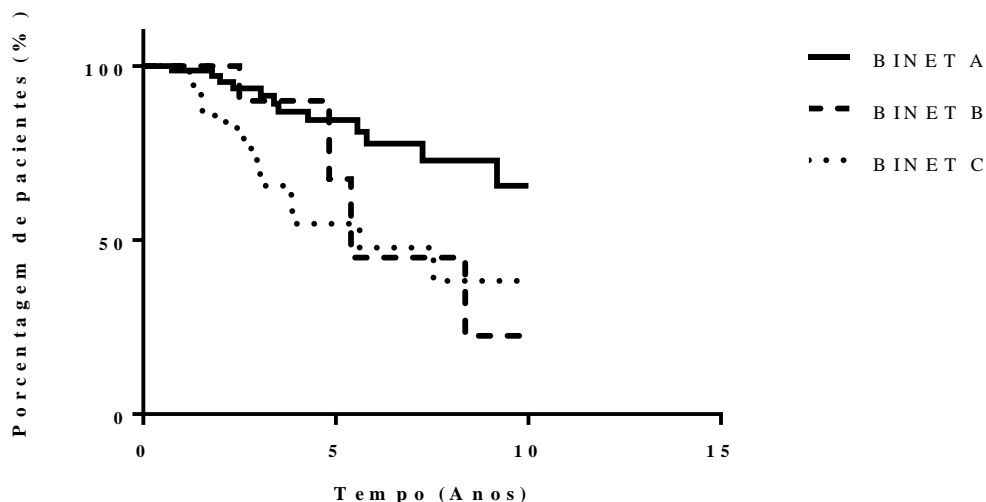
Considerando o estadiamento de BINET (Gráfico 26), a mediana de SG não foi atingida para A, 5,4 anos para B e 5,6 anos para C, $p = 0,01$ (teste de Log-Rank). O número de óbitos foi de 12, 4 e 14, para BINET A, B e C, respectivamente. Oitenta e seis por cento dos pacientes com BINET A, 79% com BINET B e 66% com BINET C estavam vivos ao final do seguimento de 5 anos.

Gráfico 25 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo estadiamento RAI modificado.



Legenda: Observa-se diferença estatisticamente significativa na SG entre os diferentes estadiamentos de RAI modificado ao diagnóstico ($p < 0,004$). Fonte: Próprio autor.

Gráfico 26 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo estadiamento de BINET.

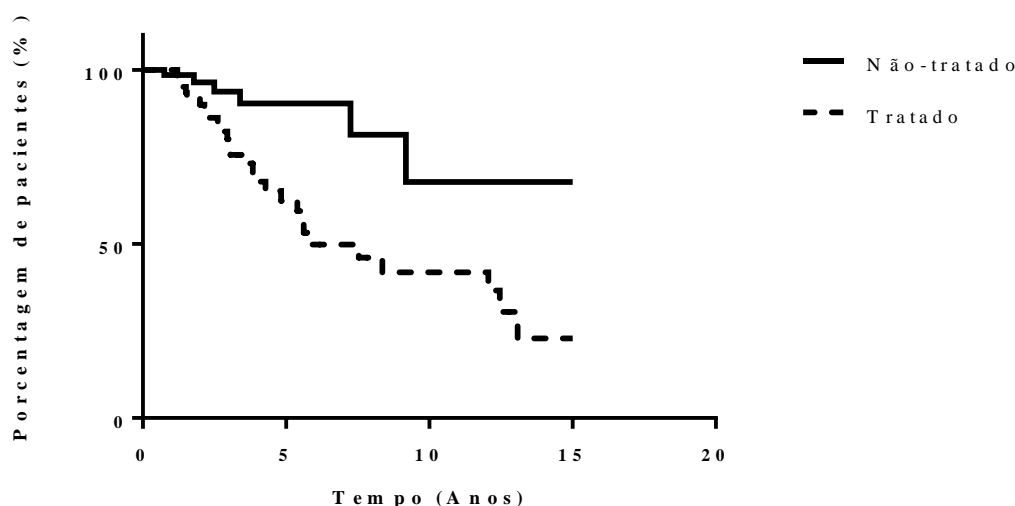


Legenda: Observa-se diferença estatisticamente significativa na SG entre os diferentes estadiamentos de BINET ao diagnóstico ($p < 0,01$). Fonte: Próprio autor.

Quando estratificados entre pacientes que receberam ou não tratamento (Gráfico 27), a mediana de SG em 15 anos foi de 5,8 anos e não atingida, respectivamente, $p = 0,002$

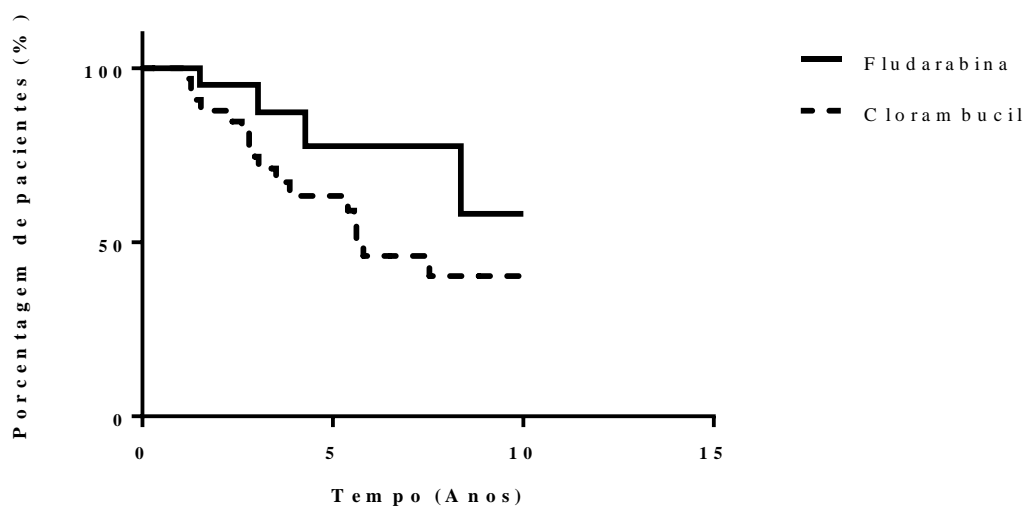
(teste log-rank). Ocorreram 6 eventos fatais entre os pacientes não tratados e 27 eventos entre os tratados. Ao final do período de seguimento de 15 anos, 92% dos pacientes do grupo não tratado estavam vivos, enquanto apenas 59% do grupo tratado. Quando estratificamos os pacientes pelo tratamento de primeira linha recebido, a mediana de SG não foi atingida para o grupo tratado com fludarabina e foi de 5,8 anos para o grupo tratado com clorambucil, porém sem significância estatística, $p = 0,14$ (teste log-rank) (Gráfico 28). Observou-se quatro óbitos no grupo tratado com fludarabina e 16 no grupo do clorambucil. A tabela 3, resume a análise de sobrevida dos pacientes com diagnóstico de LLC acompanhados no HUWC.

Gráfico 27 - Sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados por tratamento prévio ou não.



Legenda: Observa-se maior SG entre indivíduos que não receberam nenhuma linha de tratamento prévio ($p= 0,002$). Fonte: Próprio autor.

Gráfico 28 - Sobrevida global em 10 anos dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC estratificados pelo esquema quimioterápico de primeira linha.



Legenda: Não se observou diferença na SG entre indivíduos que receberam fludarabina ou clorambucil como primeira linha de tratamento ($p=0,14$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 3 – Análise univariada da sobrevida global dos pacientes com LLC acompanhados no HUWC.

Parâmetro de pacientes)	(número	Mediana de sobrevida (anos)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de P
Idade				
< 60 anos (34)		13	0,63	p = 0,23
≥ 60 anos (113)		9,1	(0,29 – 1,3)	
Sexo				
Masculino (78)		8,4	2,4	p = 0,01
Feminino (69)		Não atingida**	(1,2 – 5,0)	
Hemoglobina ao diagnóstico				
≥ 10g/dL (105)		13	0,18	p = 0,0005
< 10 g/dL (32)		3,8	(0,066 – 0,47)	
Linfometria ao diagnóstico				
< 50.000/mm ³ (95)		13	0,35	p = 0,02
≥ 50.000/mm ³ (42)		4,8	(0,15 – 0,83)	
Plaquetometria ao diagnóstico				
≥ 100.000/mm ³ (121)		Não atingida*	0,96	p = 0,95
< 100.000/mm ³ (16)		Não atingida*	(0,22 – 4,3)	
BINET				
A (86)		Não atingida**	-	p = 0,01
B (19)		5,4		
C (42)		5,6		p = 0,59****
RAI Modificado				
Baixo risco (51)		Não atingida***	-	p = 0,002
Risco Intermediário (53)		8,5		
Alto risco (43)		5,6		p = 0,02****
Tratamento prévio				
Não (80)		Não atingida***	0,34	p = 0,002
Sim (67)		5,8	(0,17 – 0,68)	
Quimioterapia de 1ª linha				
Fludarabina (23)		Não atingida**	0,5	p = 0,14
Clorambucil (36)		5,8	(0,2 – 1,3)	

* em 5 anos. ** em 10 anos, *** em 15 anos, **** análise referente as duas linhas inferiores do atual parâmetro. Fonte: Próprio autor.

5 DISCUSSÃO

A LLC é a leucemia mais frequente no Ocidente. O conhecimento da incidência real é muito difícil, pois muitos pacientes estão em fase assintomática. No Brasil, é ainda mais difícil, pois não existe notificação obrigatória de doenças neoplásicas, sendo as estimativas feitas a partir de autorização de procedimentos de alto custo (APAC), feita apenas para pacientes tratados e dados de mortalidade (INCA, 2018).

De acordo com o NIH, a mediana de idade ao diagnóstico de LLC dos pacientes norte americanos é de 70 anos e o pico de incidência é entre 65 e 74 anos de idade. Já segundo o *European Society for Medical Oncology* (ESMO), a mediana é maior é maior do que 70 anos, particularizado em 71 para homens e 74 para mulheres. Já entre os asiáticos, cuja incidência da LLC é menor do que nos países ocidentais, a idade mediana observada em países do sul da Ásia em um estudo com apenas 28 pacientes foi de 61anos. De maneira semelhante, estudo na população chinesa demonstrou idade mediana de 64 anos (NIH, 2018; STAUDER *et al.*, 2016; GUNAWARDANA *et al.*, 2008; CHAN *et al.*, 2017).

Dados do registro brasileiro de LLC, recentemente publicados, mostraram mediana de idade ao diagnóstico de 66 anos, não havendo diferença significativa entre gêneros, e mostrando variação de idade de 28 a 106 anos (GONÇALVES *et al.*, 2017). No Ceará, o único estudo que fez o levantamento de casos de LLC, mostrou idade média ao diagnóstico de 69,84 anos (GONÇALVES *et al.*, 2009). No presente estudo, a mediana de idade ao diagnóstico foi de 70 anos, corroborando os dados norte-americanos e um pouco superior à reportada no Brasil. Estratificando por sexo, a idade mediana ao diagnóstico foi de 68 para homens e 70 para as mulheres, pouco inferior ao reportado pelos europeus. A média de idade ao diagnóstico no estudo atual foi de 67,97 anos, pouco inferior ao anteriormente reportado no Ceará, e nosso estudo mostrou ainda um pico de incidência entre 70 e 79 anos.

Conforme demonstrado por Shanafelt *et al.* (2010) em estudo com mais de 2000 pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade ao diagnóstico e o gênero ou prevalência de IGHV mutado, porém evidenciou uma maior porcentagem de pacientes com menor leucocitose entre os pacientes mais idosos, especialmente os maiores de 75 anos. Conseguiu demonstrar ainda, que o estadiamento RAI modificado de alto risco foi mais prevalente entre os mais idosos. O presente estudo não conseguiu demonstrar diferença

estatisticamente significativa entre idade média ao diagnóstico e nenhum dos parâmetros clínico-laboratoriais analisados (Tabela 1).

Quadro 5 – Idade mediana ao diagnóstico de LLCem diferentes populações.

Estudo	População estudada	Idade mediana ao diagnóstico	Pico de Incidência
NIH, 2018	Americana	70 anos	65-74 anos
STAUDER et al., 2016	Européia	> 70 anos (71 para homens e 74 para mulheres)	NA
GUNAWARDANA et al., 2008	Asiática	61 anos	NA
CHAN et al., 2017	Chinesa	64 anos	NA
GONÇALVES et al., 2017	Brasileira	66 anos (sem diferença entre os gêneros)	NA
GONÇALVES et al., 2009	Cearense	69,64 * anos	NA
Presente estudo	Cearense	70 anos (68 para homens e 70 para as mulheres) * 67,97 anos	70-79 anos

* Média. Fonte: Próprio autor.

Vários estudos em todo o mundo mostram maior prevalência da LLC no sexo masculino, com variação de 1,5-2 homens para cada mulher (KIPPS *et al.* 2017). Segundo Molica (2006), no período de 1985 – 1995, 47962 pacientes foram diagnosticados com LLC na Itália, com predomínio no sexo masculino. Os pacientes foram analisados em 2 períodos de tempo, 1985-1990 e 1991-1995. No primeiro período, observou-se relação de 2,7 homens para

cada mulher, e nos últimos 5 anos, essa relação reduziu para 1,4:1. Uma das possíveis justificativas para essa grande diferença foram as mudanças nos critérios diagnósticos da LLC ao longo do tempo, logo nos anos mais precoces, alguns pacientes diagnosticados com LLC não tinham essa doença. Além disso, estudo antigo do grupo inglês, confirma a maior prevalência entre os indivíduos do sexo masculino, com relação de 1,8:1, num estudo com 684 pacientes.

Também foi observado que esse predomínio do sexo masculino reduz com o aumento da idade, sendo de 1,5:1 entre os indivíduos acima de 70 anos (CATOVSKY; FOOKS; RICHARDS, 1989). Recente estudo do grupo americano, mostrou prevalência semelhante entre os sexos. Dentre 1367 pacientes, 52% eram do sexo masculino e 48% no sexo feminino (SEYMOUR *et al.*, 2018). Já em um estudo de um grupo alemão, observa maior incidência no sexo masculino em todos os grupos etários, evidenciando quase o dobro de incidência no sexo masculino a partir de 50 anos de idade. Entre os pacientes mais jovens, essa diferença não é observada, porém o número de pacientes é bem menor (MICHAEL HALLEK, 2019). No nosso estudo, não foi observado diferença significativa na prevalência da LLC entre os sexos, corroborando os recentes dados do grupo americano e também do reportado pelo grupo brasileiro, cuja razão homem: mulher foi de 1,26:1 (GONÇALVES *et al.*, 2017).

Apenas um estudo avaliou a procedência dos pacientes, se região metropolitana ou interior, que foi estudo feito no Ceará em 2009, que evidenciou que 70% eram procedentes da região metropolitana e 30% do interior, dados semelhantes ao encontrado no estudo atual (GONÇALVES *et al.*, 2009).

No clássico trabalho de Rai *et al* (1975), 17% dos pacientes apresentavam hemoglobina < 11g/dL e 57% destes eram do sexo masculino, onde a média da linfometria ao diagnóstico foi de 40.000/mm³. Além disso, 11% dos pacientes apresentavam plaquetometria ao diagnóstico < 100.000/mm³, sendo 64% do sexo masculino.

Já para Binet *et al* (1981), apenas 11% na série retrospectiva e 7% na prospectiva, apresentavam hemoglobina < 10g/dL ao diagnóstico. A linfometria média ao diagnóstico foi de 49.000/mm³ na série retrospectiva e 43.000/mm³ na prospectiva. Já a plaquetometria foi menor do que 100.000/mm³ em 6% e 10% das séries, respectivamente. No estudo do grupo brasileiro, também foi visto diferença entre a hemoglobina mediana ao diagnóstico entre homens e mulheres, com valor menor entre as mulheres. Além disso, a linfometria mediana ao diagnóstico foi de 27.000/mm³. Também foi observado diferença significativa entre a plaquetometria ao

diagnóstico entre homens e mulheres, com maiores valores no sexo feminino (GONÇALVES et al., 2017).

No presente trabalho, foi observado maior incidência de anemia ao diagnóstico que nas duas séries históricas reportadas acima, com 24% dos pacientes apresentando hemoglobina < 10g/dL, com diferença estatisticamente significativa entre os sexos. Indivíduos do sexo masculino apresentaram um risco 1,45 vezes maior de apresentar hemoglobina < 10g/dL, o que não foi observado nas séries anteriores. Também foi evidenciado linfometria ao diagnóstico semelhante ao reportado pelo grupo brasileiro e não conseguiu evidenciar diferença na plaquetometria ao diagnóstico entre os sexos.

Quanto a incidência de síndrome de Richter, é esperado que 5-7% dos pacientes com LLC transformem para um linfoma de alto grau durante a evolução da doença (TSIMBERIDOU; KEATING, 2005). No presente estudo, foi observado apenas 1 (0,8%) caso da síndrome. Provavelmente, o pequeno número de pacientes, comparado com as séries internacionais, justifique essa baixa incidência.

O TAD pode ser positivo em até 35% dos pacientes em algum momento da evolução da LLC. Trabalho do grupo britânico evidenciou 14% de positividade do TAD ao diagnóstico. Foi observado ainda, maior sobrevida global em 5 anos para pacientes com TAD negativo (DEARDEN *et al.*, 2007). Na coorte de pacientes do nosso estudo, 86 tinham pesquisa do TAD ao diagnóstico, com 11,5% de positividade, semelhante ao observado na série britânica. Porém, durante o período de acompanhamento, não foi observado nenhum óbito no grupo TAD positivo, não sendo possível fazer inferências sobre a sobrevida em 5 anos para esse grupo de pacientes.

Quanto a prevalência de sorologia positiva para hepatite B, através do anti-HBC total, foi de 3,1% no presente trabalho. Minuk *et al.* (2014) identificaram que 6,3% dos pacientes com LLC na cidade de Matitoba no Canadá apresentavam sorologia positiva. Nenhum caso de infecção concomitante por hepatite C foi identificado no nosso estudo, e foi visto em 1,4% dos pacientes dessa cidade no Canadá.

As comorbidades são muito frequentes em pacientes com LLC, visto que é uma doença mais prevalente em idosos. Um estudo do grupo alemão identificou que 47% dos pacientes não apresentavam nenhuma comorbidade, 28% apresentavam pelo menos uma e 25% 2 ou mais. Tal estudo conseguiu demonstrar, inclusive, maior sobrevida global entre aqueles co

menos de 2 comorbidades. As comorbidades mais prevalentes eram as cardiovasculares e endócrino-metabólicas, com 33 e 23% respectivamente. Complicações musculoesqueléticas foram observadas em 5% dos pacientes e comorbidades psiquiátricas em apenas 1%. Uma crítica a ser feita ao estudo, é incluir a maioria dos pacientes do estudo CLL 4, cuja mediana de idade era de 58 anos, bem menor do que a descrita em outros estudos (GOEDE *et al.*, 2014). No nosso estudo, foi observado 16, 35 e 49% dos pacientes com 0, 1 e 2 ou mais comorbidades, respectivamente. Não foi identificado diferença de sobrevida global entre os pacientes com menos ou mais de 2 comorbidades. Apesar da semelhança na prevalência de doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas, observamos uma maior prevalência de distúrbios psiquiátricos no nosso meio. Tuberculose (AL-RADI *et al.*, 2014).

Quanto ao estadiamento clínico, BINET *et al.* (1981) estudaram dois grupos de pacientes, um retrospectivo e um prospectivo, encontrando 57, 29 e 14% de pacientes com estadiamento A, B e C, respectivamente, na série retrospectiva e 52, 34 e 14% na prospectiva.

Nosso estudo corrobora a maior prevalência de estadiamento BINET A visto no trabalho de BINET *et al.* (1981), porém identificamos uma maior prevalência de BINET C, comparado ao B, semelhante ao que foi observado pelo grupo da Universidade de São Paulo. Um estudo de Faria e colaboradores (2000), realizado em São Paulo, demonstrou 40,7% de pacientes BINET A, 19,2% B e 41,1% C. No entanto, um estudo recentemente publicado do grupo brasileiro, demonstrou 61% dos pacientes BINET A, 22% B e 16% C, não encontrando diferença estatisticamente significativa entre estadiamento e sexo do paciente (GONÇALVES *et al.*, 2017).

RAI *et al.* (1975) criaram um sistema de estadiamento que subdividia os pacientes em 5 subgrupos, posteriormente, dividido em 3 categorias de risco, baixo, intermediário e alto, identificando 17, 55 e 28% de pacientes em cada categoria, respectivamente. Faria e colaboradores (2000), identificaram na população assistida na Universidade de São Paulo, 15% de pacientes de baixo risco, 43,9% de risco intermediário e 41,2% de alto risco. No Ceará, Gonçalves *et al.* (2009) identificaram 48% de pacientes no grupo de menor risco, 24% no intermediário e 28% no de maior risco. No presente estudo, foi observado uma distribuição mais regular entre os grupos, 34% de baixo risco, 36% de intermediário e 30% de alto risco.

O *status* mutacional IGVH é um importante fator prognóstico e de resposta ao tratamento imunoquimioterápico entre pacientes com LLC. Bomben *et al.* (2006) identificaram que entre 526 pacientes italianos de duas regiões, nordeste e centro, 66% apresentavam IGHV

mutado e 34% não mutado. Já entre a população britânica com LLC estadiamento precoce, 68% apresentavam IGHV mutado, 22% não mutado e 10% inconclusivo (PEPPER *et al.*, 2011).

No Brasil, um estudo com 145 pacientes, demonstrou IGHV mutado em 57% dos casos, 70% dos quais eram BINET A, e não mutado em 43% (VASCONCELOS *et al.*, 2003). No nosso estudo, apenas 35 pacientes fizeram pesquisa do *status* mutacional, a maioria foi mutado como nos outros trabalhos, 34% não mutado e observou-se uma taxa elevada de resultados inconclusivos (17%). Dos pacientes com IGHV mutado, 85% eram BINET A. Importante ressaltar, que apenas no último trimestre de 2018, a pesquisa do *status* mutacional foi disponibilizada para os pacientes do HUWC e apenas para aqueles sem tratamento prévio, o que pode justificar essa alta prevalência entre pacientes BINET A.

A deleção do 17p ocorre em 10% dos pacientes no tempo do primeiro tratamento, aumentando para 30-40% em pacientes refratários ou recidivados e atingindo até 60% dos pacientes com síndrome de Richter (GAIDANO; ROSSI, 2017). Em um estudo da Universidade de São Paulo, recentemente publicado, a del 17p foi observada em 13,4% dos pacientes com LLC, na maioria das vezes, associada com outras anormalidades cromossômicas, sendo isolada em apenas 3% dos casos (ZOROVICH; DOURADO; CHAUFFAILLE, 2017). No presente estudo a deleção foi encontrada 8% dos pacientes ao diagnóstico e em 6% em pacientes recidivados e refratários. Como a pesquisa foi feita apenas em 38 pacientes, a maioria com diagnóstico recente, nossos dados de pacientes recidivados e refratários são bem menores do que os reportados na literatura.

A capacidade de prever o tempo para primeiro tratamento é muito importante na programação dos hospitais que tratam LLC. Muitas análises, considerando parâmetros clínicos, laboratoriais e genéticos, ajudam a estabelecer quais grupos de pacientes tem maior chance de necessitarem de tratamento mais precocemente. Em um estudo do MD Anderson Cancer Institute, com 930 pacientes com LLC, a mediana de tempo para primeiro tratamento entre todos os pacientes não foi atingida, com uma mediana de seguimento de 26 meses (WIERDA *et al.*, 2011). O maior estudo publicado considerando a população brasileira, com 1903 pacientes de diversos centros do país, mostrou que apenas 44% destes estavam livres de tratamento após o período de 3 anos (GONÇALVES *et al.*, 2017). O nosso estudo observou tempo mediano para primeiro tratamento de 3,2 anos entre todos os pacientes acompanhados no HUWC.

Uma pesquisa realizada com 844 pacientes com idade ≤ 55 anos e 2324 com mais de 55 anos, demonstrou que os pacientes mais jovens tinham um menor tempo para primeiro tratamento. O que pode ser justificado pela presença de mais comorbidades entre os maiores de 55 anos, menor *performance status* e julgamento de menor tolerância a tratamento pelo médico, entre os indivíduos de maior idade (DELGADO; VILLAMOR, 2014). Já um estudo do grupo italiano, não conseguiu demonstrar que a idade foi um fator de risco para primeiro tratamento (MOLICA *et al.*, 2009). Observamos, no estudo atual, que os pacientes com idade ≥ 60 anos apresentavam quase o dobro do tempo para primeiro tratamento que os pacientes mais jovens, corroborando o que foi reportado por Delgado, Villamor (2014).

Já considerando o sexo do paciente, Molica *et al.* (2009) observaram que os homens tinham um tempo para primeiro tratamento significativamente menor do que as mulheres (HR 2,25 com IC 95% 1,23-4,11). No Brasil, a SLT em três anos foi de 38% para os homens e 51% para as mulheres ($p < 0,0001$) (GONÇALVES *et al.*, 2017). Os dois estudos mostram que indivíduos do sexo masculino tem um risco maior de necessitarem de tratamento mais precocemente que as mulheres. Nosso estudo corrobora os dados dos estudos citados. A mediana de TPPT foi quase três vezes maior entre as mulheres.

Considerando os dados do hemograma, Wierda *et al.* (2011), os pacientes com maior linfometria e menor hemoglobina e plaquetometria tiveram um menor tempo para tratamento. Anemia e plaquetopenia são considerados fatores de risco para evolução desfavorável e menor sobrevida, segundo o estadiamento de RAI e BINET, sendo utilizados como critério para tratamento em muitos serviços. Especialmente quando linfometria acima de $50.000/\text{mm}^3$, a contagem de linfócitos foi considerada um fator de risco para redução do TPPT na população italiana (MOLICA *et al.*, 2009). Nosso estudo corrobora os achados acima. Os pacientes acompanhados no HUWC com linfometria ao diagnóstico $\geq 50.000/\text{mm}^3$ tiveram TPPT mediano de apenas 10,4 meses. Anemia e plaquetopenia também se correlacionaram com menor TPPT na nossa população.

RAI *et al.* (1975) conseguiram demonstrar diferença na média de tempo entre o diagnóstico e o primeiro tratamento, considerando suas cinco classes de estadiamento, sendo de 5,3 anos para o estágio 0; 2,8 anos para o 1; 1,6 anos para o 2; 0,4 anos para o 3 e 0,3 anos para o 4. Um estudo envolvendo 199 centros americanos, com 1494 pacientes, corroborou os dados do estudo clássico de RAI, evidenciando SLT de 3,8; 1,5 e 0,6 anos para pacientes com estadiamento de RAI 0, 1 e ≥ 2 , respectivamente (FLOWERS *et al.*, 2018). Na população

chinesa, a mediana de SLT global foi de 38 meses. O estadiamento RAI modificado avançado foi um fator de risco independente para tempo para primeiro tratamento (HENG *et al.*, 2017). Nosso estudo corrobora o de outros centros internacionais, a SLT de pacientes de baixo risco não foi atingida, foi de 33,6 meses para risco intermediário e 7,9 meses para alto risco.

Apesar de no trabalho clássico, Binet *et al.* (1981) não terem analisado o tempo para primeiro tratamento, o estadiamento proposto é utilizado em muitos centros do mundo para estratificação dos indivíduos com LLC. Estudo da Espanha e do Reino Unido não conseguiu demonstrar que o estadiamento de BINET foi fator de risco independente para TPPT (DELGADO *et al.*, 2009).

Um estudo na população libanesa, com 99 indivíduos com LLC, considerando período de seguimento médio de 37 meses, 62% deles estavam livres de tratamento. Considerando o estadiamento de BINET, a porcentagem de pacientes sem tratamento nesse período de seguimento foi de 80% para A, 46% para B e 6% para C, com significância estatística (LUTFALLAH *et al.*, 2016). Para o grupo brasileiro, estavam sem tratamento após 3 anos de seguimento 61% dos pacientes BINET A, 22% dos B e 16% dos C (GONÇALVES *et al.*, 2017). Em nosso estudo, o TPPT para pacientes em estágio A não foi atingida, para o B foi de 11,5 meses e para C foi de 7,5 meses.

O *status* mutacional IGHV também tem sido reconhecido como preditor para primeiro tratamento. Um estudo do grupo americano demonstrou que o IGHV mutado apresentou maior TPPT em todos os grupos de pacientes, mesmo quando stratificados pelo risco genético (WIERDA *et al.*, 2011). Já para o grupo espanhol, o IGHV não mutado foi isoladamente associado a menor TPPT em análise multivariada naqueles indivíduos com idade menor do que 55 anos com LLC (DELGADO; VILLAMOR, 2014). O grupo chinês também observou menor TPPT entre 222 pacientes com LLC de qualquer idade com IGHV não mutado (HENG *et al.*, 2017). No presente estudo, pacientes com IGHV mutado tiveram maior mediana de TPPT, com significância estatística (HR: 0,079; IC 95%:0,0081 – 0,77; p=0,0293).

A deleção do 17p/mutação TP53 também tem sido relacionada com tempo para o primeiro tratamento. Em análise multivariada, Wierda *et al.* (2011) demonstraram que a presença da del 17p ou 11q por FISH foram associadas a menor TPPT. O grupo espanhol conseguiu demonstrar que a presença da del 17p ou 11q foram relacionadas a menor SLT em análise univariada e multivariada (DELGADO; VILLAMOR, 2014). No nosso estudo, 5 pacientes tinham mutação do TP53 e não temos acesso ao FISH para del 11q. Devido ao

pequeno número de pacientes com del 17p, não foi demonstrado diferença estatisticamente significativa no TPPT.

Segundo dados do NIH (2018), porcentagem de sobrevida dos pacientes americanos com LLC é de 85,1% em 5 anos. Na população alemã, estudo com mais de 20.000 indivíduos com LLC, entre 1997 e 2011, a sobrevida em 5 anos foi de 77.8% durante o período de 2003-2005 e de 80,2% de 2009-2011. Já a sobrevida em 10 anos foi de 59.5% (PULTE *et al.*, 2016). Entre os pacientes chineses, a mediana de sobrevida global foi de 108 meses (CHAN *et al.*, 2017). Na população brasileira, o único estudo multicêntrico retrospectivo que fez essa análise, demonstrou sobrevida global em três anos de 89% (GONÇALVES *et al.*, 2017). No presente estudo, foi observado sobrevida global em 5 anos de 80%, um pouco inferior as estatísticas americanas e semelhante ao reportado pelo grupo alemão. Além disso, a mediana de sobrevida global entre todos os pacientes foi de 12 anos, um pouco superior ao reportado pelo grupo chinês.

Analisando a idade ao diagnóstico e a SG, o grupo alemão só identificou a idade acima de 75 anos como fator de risco para menor sobrevida com significância estatística. Já para o grupo americano, pacientes com idade entre 45 e 54 anos, apresentaram maior SG (PULTE *et al.*, 2016). Um estudo da clínica Mayo com quase 2500 pacientes demonstrou diferença significativa na sobrevida global ($p < 0,001$) entre os subgrupos etários < 55 anos, 55-64 anos, 65-74 anos e > 75 anos (SHANAFELT *et al.*, 2010). Nem o estudo do grupo chinês, nem o de São Paulo, conseguiram demonstrar que a idade foi relacionada a redução de SG (CHAN *et al.*, 2017; FARIA *et al.*, 2000). Nosso estudo também não foi capaz de demonstrar diferença significativa entre a idade ao diagnóstico e a mediana de SG.

Já considerando o gênero, no Reino Unido, considerando dados de 2001-2010, 70% dos homens e 75% das mulheres estavam vivos após 5 anos (CANCER RESEARCH UK, 2017). No nosso estudo 94% das mulheres e 77% dos homens estavam vivos em 5 anos, dados superiores ao observado nos pacientes britânicos, porém considerando tempos distintos de acompanhamento. A maior sobrevida global entre as mulheres foi observada em diversos estudos em todo o mundo, desde o trabalho clássico de RAI *et al.* (1975) até trabalhos mais recentes, como o de Catovsky, Wade e Else (2014), que demonstraram que o sexo feminino foi um fator isoladamente relacionado a maior sobrevida global. Num seguimento de 10 anos, 55% das mulheres e 43% dos homens estavam vivos. No estudo do grupo brasileiro, não houve diferença estatisticamente significante na sobrevida global em três anos ($p = 0,06$) entre homens

e mulheres (GONÇALVES *et al.*, 2017). No nosso estudo, a mediana de sobrevida em 10 anos entre as mulheres não foi atingida e foi de 8,4 anos para os homens.

A linfometria ao diagnóstico tem se mostrado com valor prognóstico em alguns estudos. Na população com LLC de Israel, os pacientes que apresentavam hiperleucocitose, $> 50.000/\text{mm}^3$, apresentavam-se com doença mais agressiva, porém não foi um fator de risco independente na análise multivariada para menor SG (SHVIDEL *et al.*, 2015). Entre a população americana, estudo do MD Anderson Cancer Center com mais de 2000 pacientes, demonstrou que a contagem de linfócitos ao diagnóstico $\geq 30.000/\text{mm}^3$, foi um fator de risco independente para redução da SG (TSIMBERIDOU *et al.*, 2007). Um estudo realizado no estado de São Paulo por FARIA *et al.* (2000), demonstrou que linfometria ao diagnóstico $\geq 36.000/\text{mm}^3$, em análise univariada, foi associado a menor SG. Na coorte desse estudo, os pacientes com linfometria ao diagnóstico $< 50.000/\text{mm}^3$ tiveram mediana de SG de 13 anos e aqueles com linfometria $\geq 50.000/\text{mm}^3$, de 4,8 anos.

De acordo com o estadiamento de BINET, a mediana de sobrevida global dos pacientes em estágio A,B e C foi maior do que 12, 7 e 2 anos, respectivamente (AWAN; BYRD, 2016). Entre a população indiana, foi observado média de SG de maior do que 91 meses para BINET A, 63,4 meses para B e 16 meses para C, com diferença significativa entre todos os estágios (ZENGIN *et al.*, 1997). Em uma metanálise realizada pelo grupo alemão, o estadiamento de BINET foi capaz de dividir os pacientes em dois grupos, aqueles com estágio A tiveram maior sobrevida global que aqueles com estágio B ou C (MICHAEL HALLEK, 2016). Entre os pacientes do estado de São Paulo, foi observado uma sobrevida média de 115 meses para BINET A, 52 meses para BINET B e 31 meses para BINET C, com $p < 0,003$. O grupo brasileiro, reportou sobrevida mediana em três anos de 93%, 87% e 81% para pacientes com estágio A, B e C, respectivamente, porém sem significância estatística. Corroborando a metanálise do grupo alemão, nosso trabalho mostrou mediana de SG não atingida para BINET A e de pouco mais de cinco anos para BINET B e C.

Rai *et al.* (1975), avaliando 125 pacientes americanos, conseguiu estratificar os pacientes em cinco grupos com diferentes medianas de sobrevida global. Pacientes estadiados como RAI 0, 1, 2, 3 e 4 apresentaram SG em meses respectivamente de > 150 , 101, 71, 19 e 19. Posteriormente, o estadiamento de RAI foi modificado, subdividindo os pacientes em três grupos de risco. Shanafelt *et al.* (2010) demonstraram que entre pacientes americanos, aqueles de risco baixo apresentaram SG de 11,4 anos, os de risco intermediário de 8,8 anos e, por fim,

os de alto risco de 5,2 anos, com $p < 0,001$. Na metanálise do grupo alemão, as pacientes de baixo risco não tiveram a mediana de SG atingida, os pacientes de risco intermediário 98,5 meses e os de alto risco 69,7 meses, com diferença significativa entre os 3 grupos (MICHAEL HALLEK, 2016). Os nossos dados corroboram os da metanálise do grupo alemão, com mediana de SG não atingida no primeiro grupo, de 102 meses para o segundo e 67,2 meses para o terceiro.

Poucos estudos compararam a sobrevida entre pacientes previamente tratados e não tratados. Um estudo americano mostrou diferença significativa entre os pacientes não tratados e aqueles que receberam pelo menos uma linha de tratamento para LLC. Além disso, a despeito do tratamento ou não, a sobrevida dos pacientes com LLC foi menor do que a da população geral pareada para idade (HOLMES; WESTPHAL, 1971). Nosso estudo evidenciou diferença estatisticamente significativa na SG entre pacientes que não receberam tratamento, cuja mediana não foi atingida, e aqueles que receberam uma linha ou mais de tratamento, cuja mediana foi de 5,8 anos.

Já considerando a quimioterapia utilizada na primeira linha, se baseada em fludarabina ou clorambucil, Rai et al. (2000) mostraram maior duração de remissão e maior tempo sem progressão de doença no grupo da fludarabina, porém sem diferença na SG. No estudo do grupo chinês, pacientes tratados com protocolos baseados em fludarabina tiveram maior sobrevida livre de progressão, porém sem benefício estatisticamente significativo na SG (CHAN et al., 2017). Nosso trabalho corrobora os dados dos estudos prévios que não reportaram benefício de SG em pacientes que receberam fludarabina na primeira linha, comparado a clorambucil. A limitação do nosso estudo é que diferentes protocolos foram utilizados na primeira linha em ambos os braços, associados ou não a anti-CD20.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leucemia linfocítica crônica é uma doença com um espectro de apresentação clínica muito variável. Diferente de muitas outras doenças oncológicas, o tratamento da LLC em sua fase assintomática, além de não modificar a história natural da doença, foi relacionada a maior mortalidade. Portanto, os critérios para tratamento devem ser sempre avaliados em conjunto com as queixas do paciente.

Diversos marcadores clínicos, bioquímicos e genéticos têm sido relacionados ao tempo para primeiro tratamento e sobrevida global nos pacientes com essa doença. Nem todos estão disponíveis em todos os serviços para auxiliar o clínico na decisão terapêutica.

Mesmo não tendo disponibilidade de muitos marcadores prognósticos conhecidos na LLC, como β 2-microglobulina, CD49, *NOTCH 1* e del 11q, baseado em parâmetros clínicos e laboratoriais, foi possível identificar alguns fatores relacionados a menor tempo para primeiro tratamento e sobrevida global. Mesmo a pesquisa do status mutacional IGHV e TP53 só foi feita em um grupo de pacientes e o acesso foi através de doação, com regras restritas de acesso. A utilização desses parâmetros poderá ajudar na programação anual de insumos terapêuticos no Hospital Universitário Walter Cantídio e a possibilidade de disponibilizar o acesso a tratamentos mais adequados aos pacientes aumentando a qualidade de vida e tornando o prognóstico mais favorável.

Como todo estudo de base hospitalar, a grande limitação do trabalho é que seus dados não podem ser extrapolados nem mesmo para população do Ceará, referindo-se apenas a população acompanhada no HUWC. Outros centros públicos e privados também acompanham pacientes com LLC e o levantamento dos dados nesses locais pode contribuir para conhecermos a epidemiologia dessa doença no nosso estado. O registro de doenças oncológicas não é obrigatória no Ceará, portanto, os dados da secretaria de saúde referem-se a pacientes sob tratamento quimioterápico ou aqueles que morreram em decorrência da LLC, havendo significativa subnotificação dos casos.

Como perspectiva, o melhor entendimento dos mecanismos de escape imune do linfócito B neoplásico e sua manipulação farmacológica através dos inibidores de check-point, combinados ou não com outras terapias alvo, como inibidores de BCL 2 e da quinase de Bruton,

pode trazer novas abordagens no tratamento dessa condição, aprofundando as respostas e, por conseguinte, os períodos de remissão.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho conseguiu determinar o perfil clínico-epidemiológico e molecular dos pacientes acompanhados por leucemia linfocítica crônica no hospital universitário Walter Cantídio. Analisando os dados demográficos, clínicos e laboratoriais, que são amplamente disponíveis, foi possível estabelecer relações com TPPT e SG. Considerando os dados moleculares, apenas uma pequena proporção dos indivíduos analisados tiveram a pesquisa realizada, pois recursos tecnológicos mais avançados são necessários e o custo é um limitante ao acesso. Foi observada relação com TPPT, mas não com SG. É necessário continuar o seguimento dos pacientes dessa coorte, especialmente analisando o impacto das alterações genético-moleculares na SG dos seus portadores.

REFERÊNCIAS

- AL-RADI, L S et al. Tuberculosis in patients with lymphoproliferative diseases. **Terapevticheskii Arkhiv**, [s.i.], v. 86, n. 11, p.42-49, 01 jan. 2014.
- AMAYA-CHANAGA, Carlos I.; RASSENTI, Laura Z.. Biomarkers in chronic lymphocytic leukemia: Clinical applications and prognostic markers. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.79-89, mar. 2016. Elsevier BV.
- AWAN, Farrukh T.; BYRD, John C.. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: KAUSHANSKY, Kenneth et al. **Williams Hematology**. 9. ed. [s.i]: Mc Graw Hill Education, 2016. Cap. 92. p. 1527-1543.
- BINET, J. L. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. **Cancer**, [s.l.], v. 48, n. 1, p.198-206, 1 jul. 1981. Wiley.
- BOMBEN, R. et al. Comprehensive characterization of IGHV3-21-expressing B-cell chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicenter study. **Blood**, [s.l.], p.2989-2998, 5 dez. 2006. American Society of Hematology.
- BRUSA, D. et al. The PD-1/PD-L1 axis contributes to T-cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. **Haematologica**, [s.l.], v. 98, n. 6, p.953-963, 8 jan. 2013. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).
- BUSTIN, S. A. et al. The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments. **Clinical Chemistry**, [s.l.], v. 55, n. 4, p.611-622, 26 fev. 2009. American Association for Clinical Chemistry (AACC).
- CANCER RESEARCH UK. **Chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Survival**. 2017. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/chronic-lymphocytic-leukaemia-cll/survival>>. Acesso em: 06 jun. 2019.
- CATOVSKY, D.; FOOKS, J.; RICHARDS, S.. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia: the importance of age, sex and response to treatment in survival.. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 72, n. 2, p.141-149, jun. 1989. Wiley.
- CATOVSKY, D.; WADE, R.; ELSE, M.. The clinical significance of patients' sex in chronic lymphocytic leukemia. **Haematologica**, [s.l.], v. 99, n. 6, p.1088-1094, 21 mar. 2014. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

CERHAN, J. R.; SLAGER, S. L.. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. **Blood**, [s.l.], v. 126, n. 20, p.2265-2273, 24 set. 2015. American Society of Hematology.

CHAN, Thomas Sau-yan et al. Clinicopathological features and outcome of chronic lymphocytic leukaemia in Chinese patients. **Oncotarget**, [s.l.], v. 8, n. 15, p.25455-25468, 9 mar. 2017. Impact Journals, LLC.

CHESON, B. D.. BOOK REVIEWS. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, [s.l.], v. 80, n. 1, p.65-66, 2 mar. 1988. Oxford University Press (OUP).

COCCO, Pierluigi et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the EpiLymph study. **Occupational And Environmental Medicine**, [s.l.], v. 70, n. 2, p.91-98, 1 nov. 2012.

DASANU, Constantin A.; ALEXANDRESCU, Doru T.. Risk for Second Nonlymphoid Neoplasms in Chronic Lymphocytic Leukemia. **Medgenmed**, [s.i.], v. 15, n. 4, p.9-35, 15 nov. 2007.

DEARDEN, C. et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. **Blood**, [s.l.], v. 111, n. 4, p.1820-1826, 30 nov. 2007. American Society of Hematology.

DELGADO, J.; VILLAMOR, N.. Chronic lymphocytic leukemia in young individuals revisited. **Haematologica**, [s.l.], v. 99, n. 1, p.4-5, 1 jan. 2014. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

DELGADO, Julio et al. Beta2-microglobulin is a better predictor of treatment-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia if adjusted according to glomerular filtration rate. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 145, n. 6, p.801-805, jun. 2009. Wiley.

FARIA, José Roberto de et al. Prognosis related to staging systems for chronic lymphocytic leukemia. **Sao Paulo Medical Journal**, [s.l.], v. 118, n. 4, p.83-88, 6 jul. 2000. FapUNIFESP (SciELO).

FLOWERS, Christopher R. et al. Reasons for initiation of treatment and predictors of response for patients with Rai stage 0/1 chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving first-line therapy:

an analysis of the Connect® CLL cohort study. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 59, n. 10, p.2327-2335, 7 fev. 2018. Informa UK Limited.

FREEMAN, G. J.. Structures of PD-1 with its ligands: Sideways and dancing cheek to cheek. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 105, n. 30, p.10275-10276, 23 jul. 2008. Proceedings of the National Academy of Sciences.

GAIDANO, Gianluca; ROSSI, Davide. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. **Hematology**, [s.l.], v. 2017, n. 1, p.329-337, 8 dez. 2017. American Society of Hematology.

GOEDE, V. et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. **Haematologica**, [s.l.], v. 99, n. 6, p.1095-1100, 28 fev. 2014. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

GONÇALVES, Matheus Vescovi et al. Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 92, n. 8, p.171-173, 9 jun. 2017. Wiley.

GONÇALVES, Romélia P. et al. Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.228-234, ago. 2009. Elsevier BV.

GRZYWNOWICZ, Maciej et al. Expression of Programmed Death 1 Ligand in Different Compartments of Chronic Lymphocytic Leukemia. **Acta Haematologica**, [s.l.], v. 134, n. 4, p.255-262, 2015. S. Karger AG.

GUNAWARDANA, Chaminda et al. South Asian chronic lymphocytic leukaemia patients have more rapid disease progression in comparison to White patients. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 142, n. 4, p.606-609, 22 maio 2008. Wiley.

HALLEK, Michael et al. IwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood**, [s.l.], v. 131, n. 25, p.2745-2760, 14 mar. 2018. American Society of Hematology.

HE, Rong et al. PD-1 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) and Large B-cell Richter Transformation (DLBCL-RT). **The**

American Journal Of Surgical Pathology, [s.l.], v. 42, n. 7, p.843-854, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

Heng, Li et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Prognostic Index: A New Integrated Scoring System to Predict the Time to First Treatment in Chinese Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. **Chinese Medicine Journal**, [s.i.], v. 130, n. 2, p.135-142, 20 jan. 2017.

HOLMES, F.f.; WESTPHAL, D.m.. Survival in Treated and Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia 1942–1968. **Oncology**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.137-142, 1971. S. Karger AG.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER (INCA). **Leucemia**. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>>. Acesso em: 08 maio 2019.

ISHIDA, Y. et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. **The Embo Journal**, [s.l.], v. 11, n. 11, p.3887-3895, nov. 1992. Wiley.

KEIR, Mary E. et al. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. **Annual Review Of Immunology**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.677-704, abr. 2008. Annual Reviews.

KIPPS, Thomas J. et al. Chronic lymphocytic leukaemia. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 3, p.1-21, 19 jan. 2017. Springer Nature.

LUTFALLAH, Antoine Abi et al. Watch and Wait in Lebanese Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: How Relevant is it?. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.215-217, 5 fev. 2016. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention.

MATUTES, Estella; POLLIACK, Aaron. Morphological and Immunophenotypic Features of Chronic Lymphocytic Leukemia. **Reviews In Clinical And Experimental Hematology**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.22-47, mar. 2000. Wiley.

MESCHER, Craig et al. The impact of Agent Orange exposure on prognosis and management in patients with chronic lymphocytic leukemia: a National Veteran Affairs Tumor Registry Study. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 59, n. 6, p.1348-1355, 14 set. 2017.

MICHAEL HALLEK (Alemanha). Onkopedia. **Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)**. Berlim: Dgho, 2019. 23 p. Disponível em: <www.onkopedia-guidelines.info>.

MICHAEL HALLEK. The International Cli-ipi Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): : a meta-analysis of

individual patient data. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.779-790, jun. 2016. Elsevier BV.

MILLER, Kimberly D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 66, n. 4, p.271-289, 2 jun. 2016. Wiley.

MINUK, Gerald y et al. Hepatitis B and hepatitis C viral infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Canadian Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, [s.i.], v. 28, n. 3, p.131-134, 03 mar. 2014.

MOLICA, S. et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. **Haematologica**, [s.l.], v. 95, n. 3, p.464-469, 10 nov. 2009. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

MOLICA, Stefano. Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 47, n. 8, p.1477-1480, jan. 2006. Informa UK Limited.

MORRISON, V.a.. Age, chronic lymphocytic leukemia, and agent orange exposure: A ten-year review. **Journal Of Geriatric Oncology**, [s.l.], v. 4, p.57-58, out. 2013. Elsevier BV.

NABHAN, Chadi et al. The impact of race, ethnicity, age and sex on clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis in the modern era. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 55, n. 12, p.2778-2784, 3 abr. 2014. Informa UK Limited.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NIH). **SEER Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia**. 2018. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>>. Acesso em: 08 maio 2019.

PACKHAM, G. et al. The outcome of B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia: proliferation or anergy. **Haematologica**, [s.l.], v. 99, n. 7, p.1138-1148, 1 jul. 2014. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

PACKHAM, Graham; STEVENSON, Freda K.. Bodyguards and assassins: Bcl-2 family proteins and apoptosis control in chronic lymphocytic leukaemia. **Immunology**, [s.l.], v. 114, n. 4, p.441-449, abr. 2005. Wiley.

PALMA, Marzia et al. T cells in chronic lymphocytic leukemia display dysregulated expression of immune checkpoints and activation markers. **Haematologica**, [s.l.], v. 102, n. 3, p.562-572, 7 dez. 2016. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

PANG, Jenny W.y. et al. Incidence of leukemia in Asian migrants to the United States and their descendants. **Cancer Causes And Control**, [s.l.], v. 13, n. 9, p.791-795, 2002. Springer Nature.

PEPPER, Chris et al. Defining the prognosis of early stage chronic lymphocytic leukaemia patients. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 156, n. 4, p.499-507, 15 dez. 2011. Wiley.

PETER MASLAK. **Circulating CLL cells may be recognized as mature lymphocytes by the high nuclear cytoplasmic ratio and the characteristic "cobblestone" pattern of the nuclear chromatin**. 2010. Disponível em: <<http://imagebank.hematology.org/image/1234/ctl-1>>. Acesso em: 09 maio 2019.

PULTE, Dianne et al. Trends in survival of chronic lymphocytic leukemia patients in Germany and the USA in the first decade of the twenty-first century. **Journal Of Hematology & Oncology**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.1-8, 22 mar. 2016. Springer Nature.

RAI, Kanti R et al. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. **Blood**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.219-234, ago. 1975.

RAI, Kanti R. et al. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 343, n. 24, p.1750-1757, 14 dez. 2000. Massachusetts Medical Society.

RAMSAY, Alan D.; RODRIGUEZ-JUSTO, Manuel. Chronic lymphocytic leukaemia - the role of the microenvironment pathogenesis and therapy. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 162, n. 1, p.15-24, 25 abr. 2013. Wiley.

RICHARDSON, David B. et al. Ionizing Radiation and Chronic Lymphocytic Leukemia. **Environmental Health Perspectives**, [s.l.], v. 113, n. 1, p.1-5, jan. 2005. Environmental Health Perspectives.

RICHES, J. C. et al. T cells from CLL patients exhibit features of T-cell exhaustion but retain capacity for cytokine production. **Blood**, [s.l.], v. 121, n. 9, p.1612-1621, 17 dez. 2012. American Society of Hematology.

SCHMITTGEN, Thomas D; LIVAK, Kenneth J. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. **Nature Protocols**, [s.l.], v. 3, n. 6, p.1101-1108, jun. 2008.

SEPLAG-CE. Ipade. Secretaria do Planejamento e Gestão. **MACRORREGIÕES DE PLANEJAMENTO E MICRORREGIÕES ADMINISTRATIVAS**. 2016. Disponível em: <http://www2.ipece.ce.gov.br/atlas/capitulo1/11/pdf/1_1_7_Macrorregiao_Planejamento_Microrregioes_Administrativas.pdf>. Acesso em: 16 maio 2019.

SEYMOUR, Erlene K. et al. Real-world testing and treatment patterns in chronic lymphocytic leukemia: A SEER patterns of care analysis. **Cancer**, [s.l.], v. 125, n. 1, p.135-143, 21 out. 2018. Wiley.

SHANAFELT, Tait D. et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Cancer**, [s.l.], v. 116, n. 20, p.4777-4787, 19 ago. 2010. Wiley.

SHVIDEL, Lev et al. Absolute Lymphocyte Count with Extreme Hyperleukocytosis Does Not Have a Prognostic Impact in Chronic Lymphocytic Leukemia. **Anticancer Research**, [s.i.], v. 35, n. 5, p.2861-2866, maio 2015.

SOLANS, Marta et al. Challenges in assessing the real incidence of chronic lymphocytic leukemia: 16 years of epidemiological data from the province of Girona, Spain. **Cancer Causes & Control**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.379-382, 30 jan. 2018. Springer Nature.

STAUDER, R. et al. Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force. **Annals Of Oncology**, [s.l.], p.218-227, 1 nov. 2016. Oxford University Press (OUP).

SWERDLOW, Steven H. et al. **WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue**. 4. ed. Lyon: International Agency For Research On Cancer, 2017. 587 p.

THE INTERNATIONAL CLL-IPI WORKING GROUP. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): : a meta-analysis of individual patient data. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.779-790, jun. 2016. Elsevier BV.

TSIMBERIDOU, Apostolia M. et al. Assessment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma by Absolute Lymphocyte Counts in 2,126 Patients: 20 Years of Experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. **Journal Of Clinical**

Oncology, [s.l.], v. 25, n. 29, p.4648-4656, 10 out. 2007. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

TSIMBERIDOU, Apostolia-maria; KEATING, Michael J.. Richter syndrome. **Cancer**, [s.l.], v. 103, n. 2, p.216-228, 2005. Wiley.

TYAGI, Sanjay; BRATU, Diana P.; KRAMER, Fred Russell. Multicolor molecular beacons for allele discrimination. **Nature Biotechnology**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.49-53, jan. 1998. Springer Nature.

VASCONCELOS, Yuri et al. Binet's Staging System and VH Genes Are Independent but Complementary Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 21, n. 21, p.3928-3932, nov. 2003. American Society of Clinical Oncology (ASCO).



WIERDA, William G. et al. Multivariable Model for Time to First Treatment in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 29, n. 31, p.4088-4095, nov. 2011. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

ZENGIN, Nurullah et al. Comparison of Rai and Binet Classifications in Chronic Lymphocytic Leukemia. **Hematology**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.125-129, jan. 1997. Informa UK Limited.

ZENT, Clive S.; KAY, Neil E.. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). **Best Practice & Research Clinical Haematology**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.47-59, mar. 2010. Elsevier BV.

ZOROVICH, Maria Eduarda Sanseverino de Lourenço da Motta; DOURADO, Denise Albuquerque; CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes Lopes Ferrari. Chromosomal aberrations detected by Fluorescence in situ hybridization in 344 Brazilian chronic lymphocytic leukemia patients. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 39, n. 4, p.388-390, out. 2017. Elsevier BV.

APENDICE A

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ</p> <p>NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS</p> <p>PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA</p> <p>MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA</p>	
---	--	---

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do Projeto: **Expressão do *Programed Death Ligand-1* (PD-L1) em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC) em fase assintomática e após tratamento**

Pesquisador principal: Germison Silva Lopes

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**Expressão do *Programed Death Ligand-1* (PD-L1) em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC) em fase assintomática e após tratamento**”, de responsabilidade do pesquisador Germison Silva Lopes. Esse projeto tem objetivo de avaliar a quantidade de uma proteína, PD-L1, que faz parte do sistema de defesa do seu corpo (imunológico) e impede que o organismo ataque as células da leucemia linfocítica crônica, doença pela qual o senhor(a) é acompanhado no serviço de hematologia e hemoterapia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Para isso, será necessário coletar mais 10ml de sangue no momento em que o senhor(a) for coletar os exames solicitados pelo seu médico e na data já agendada para coletá-lo. Além disso, será feita uma revisão dos dados do seu prontuário médico e uma entrevista com 20 perguntas que irá demorar cerca de 15min, com questionamentos sobre sua saúde atual, doenças anteriores, hábitos de vida. Tudo isso acontecerá durante sua consulta já agendada, o(a) senhor(a) não precisará comparecer nenhum dia extra para isso. Acreditamos que essa pesquisa possa trazer informações importantes sobre o comportamento do sistema de defesa na sua doença e tais informações possam contribuir para melhor entendimento da sua leucemia linfocítica crônica e propiciar novas pesquisas para tratamento dessa condição. Todas as informações obtidas a seu respeito neste estudo, serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgado a sua identificação ou de outros participantes em nenhum momento. A participação do(a) senhor(a) na pesquisa não é obrigatória e, caso se sinta constrangido(a) antes e durante a realização da mesma poderá pedir que sua participação seja cancelada, sem quaisquer prejuízos para o seu tratamento nesta instituição de saúde. Todos os dados e informações obtidos a seu respeito, assim como os 10ml de sangue coletados e o questionário utilizado para a coleta dos dados serão armazenados apenas pelos pesquisadores e somente serão utilizados neste estudo. Não haverá nenhuma compensação financeira relacionada à participação neste estudo. Da mesma forma, não há nenhuma despesa pessoal, nem prejuízo à sua saúde, apenas o incômodo da coleta do sangue e mais raramente, manchas arroxeadas no local da coleta do sangue. A qualquer momento, se for de seu interesse, o(a) senhor(a) poderá ter acesso a todas as informações obtidas a seu respeito neste estudo, ou a

respeito dos resultados gerais do estudo. Quando o estudo for finalizado, caso seja do seu interesse, o(a) senhor(a) terá acesso aos principais resultados e conclusões obtidas. Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador responsável é o Dr. Germison Silva Lopes, que pode ser encontrado no endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo - Telefone: (85) 98154-5934. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará, localizado Na Rua Coronel Nunes Melo, 1000, Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE, através do telefone (85) 33668346 e/ou o CEP do Hospital Universitário Walter Cantídio, localizado na Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE, através do telefone (85) 33668589 ou email cephuwc@huwc.ufc.br. Esse termo foi elaborado em duas vias devidamente assinadas, sendo que uma ficará com o Sr(a). e a outra conosco.

“Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Expressão do *Programed Death Ligand-1 (PD-L1)* em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC) em fase assintomática e após tratamento**”. Eu discuti com o Dr. Germison Silva Lopes sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia a manutenção do meu tratamento hospitalar. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.”

data: ____/____/____

Nome do participante da pesquisa

assinatura

“Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimentos Livre e Esclarecido deste paciente (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.”

data: ____/____/____

Nome do pesquisador principal

assinatura

APENDICE B

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Expressão do Programed Death Ligand-1 (PD-L1) em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC) em fase assintomática e após tratamento

Pesquisador: Germison Silva Lopes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02032018.9.0000.5054

Instituição Proponente: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.048.197

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo exploratório transversal analítico que avaliará a expressão do Programed Death Ligand-1 por PCR quantitativo em pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica em fase assintomática, após uma linha de tratamento e após 2 ou mais linhas de tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar se existe diferença de expressão do PD-L1 através de PCR quantitativo em pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica pré e pós tratamento.

Objetivo Secundário:

Avaliar se a contagem de linfócitos influencia na expressão do PD-L1 em pacientes tratados ou não para LLC.

Verificar se existe diferença de expressão do PD-L1 entre os pacientes de acordo com estratificação do risco ao diagnóstico pelos critérios de BINET e RAI.

Apreciar se fatores sociodemográficos, como sexo, idade, grau de instrução, renda familiar influenciam na expressão do PD-L1.

Verificar se a presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão, dislipidemia influenciam na expressão do PD-L1 em pacientes com LLC.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

CEP: 60.430-275

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 3.048.197

Avaliar se hábitos de vida como tabagismo, etilismo e prática de atividade física influenciam na expressão do PD-L1 em pacientes com LLC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Punção venosa periférica para coleta de mais 4 ml de sangue em tubo de EDTA que será feita no momento em que o pesquisado já for coletar para sua próxima consulta.

Benefícios:

Melhor entendimento dos mecanismos de escape do sistema imune na leucemia linfocítica crônica com potencial para futuros alvos terapêuticos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é interessante e relevante não só para os pacientes mas para o entendimento da participação do PDL-1 na LLC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram devidamente apresentados. Conforme solicitado o pesquisador refez o TCLE e incluiu declaração de concordância com assinatura de todos os envolvidos na pesquisa.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1214853.pdf	15/11/2018 22:12:23		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_concordancia.pdf	15/11/2018 22:12:02	Germison Silva Lopes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.docx	15/11/2018 22:09:21	Germison Silva Lopes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomestrado.docx	15/11/2018 22:08:49	Germison Silva Lopes	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3386-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 3.048.197

Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/10/2018 21:12:21	Germison Silva Lopes	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	03/10/2018 21:00:17	Germison Silva Lopes	Aceito
Outros	fieldepositario.pdf	03/10/2018 20:46:42	Germison Silva Lopes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HEMOCE.pdf	03/10/2018 20:45:43	Germison Silva Lopes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HUWC.pdf	03/10/2018 20:45:28	Germison Silva Lopes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Hematologia.pdf	03/10/2018 20:45:12	Germison Silva Lopes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 30 de Novembro de 2018

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3386-8344

E-mail: comepe@ufc.br

APENDICE C

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Expressão do Programed Death Ligand-1 (PD-L1) em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC) em fase assintomática e após tratamento

Pesquisador: Germison Silva Lopes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02032018.9.3001.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.259.596

Apresentação do Projeto:

Este é um projeto de Mestrado Profissional, desenvolvido no Laboratório de farmacogenética, do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, orientado pela Professora Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Trata-se de um estudo exploratório transversal analítico que avaliará a expressão do Programed Death Ligand-1 por PCR quantitativo em pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica em fase assintomática, após uma linha de tratamento e após 2 ou mais linhas de tratamento. Serão convidados a participar todos os 100 pacientes acompanhados no ambulatório de LLC do Hospital Universitário Walter Cantídio com diagnóstico da doença confirmado por imunofenotipagem de sangue periférico (critério de Matutes 4-5) e/ou biópsia de medula óssea com imunohistoquímica. Será realizada entrevista durante consulta médica ambulatorial de rotina com questionamentos sobre sexo, idade, grau de instrução e renda familiar. Será feita ainda revisão do prontuário médico dos participantes do estudo para avaliar os exames que confirmam o diagnóstico de LLC (imunofenotipagem e/ou biópsia de medula óssea com imunohistoquímica), a presença de comorbidades como hipertensão, diabetes e dislipidemia e hábitos como tabagismo e alcoolismo. Uma amostra de 10ml de sangue será coletada em tubo de EDTA no mesmo tempo em que o paciente coletará seus exames rotineiros para consulta ambulatorial. A coleta será realizada no laboratório do HEMOCE e encaminhada ao laboratório de farmacogenética no Nucleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), onde será analisado. Uma amostra do sangue coletado será armazenado

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3386-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwo@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.259.596

no Biorepositório do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal: Avaliar se existe diferença de expressão do PD-L1 através de PCR quantitativo em pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica pré e pós tratamento.

Objetivos específicos:

- Avaliar se a contagem de linfócitos influencia na expressão do PD-L1 em pacientes tratados ou não para LLC;
- Verificar se existe diferença de expressão do PD-L1 entre os pacientes de acordo com estratificação do risco ao diagnóstico pelos critérios de BINET e RAI.;
- Apreçar se fatores sociodemográficos, como sexo, idade, grau de instrução, renda familiar influenciam na expressão do PD-L1;
- Verificar se a presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão, dislipidemia influenciam na expressão do PD-L1 em pacientes com LLC;
- Avaliar se hábitos de vida como tabagismo, etilismo e prática de atividade física influenciam na expressão do PD-L1 em pacientes com LLC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O Pesquisador descreve no projeto:

- Sobre os potenciais benefícios, essa pesquisa possa trazer informações importantes sobre o comportamento do sistema imunológico na LLC e mecanismos de escape imune das células neoplásicas, com possíveis implicações terapêuticas no futuro.

- Os riscos para os participantes são limitados podendo ocorrer o incômodo da coleta do sangue e, mais raramente, equimoses no local.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com relevância científica e factível na instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Sem recomendação.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 Fax: (85)99267-4630 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

Continuação do Parecer: 3.259.596

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo atendido ao que foi solicitado, o projeto se encontra adequado do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar a este CEP/HUWC, relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1268032.pdf	12/03/2019 13:24:40		Aceito
Outros	Projetomestrado_atualizado.docx	12/03/2019 13:16:40	Germison Silva Lopes	Aceito
Outros	Termo_prontuario.pdf	05/02/2019 14:33:37	MARTA MIRIAM DO NASCIMENTO GONCALVES	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	05/02/2019 14:31:15	MARTA MIRIAM DO NASCIMENTO GONCALVES	Aceito
Outros	carta_anu.pdf	30/01/2019 16:13:25	Germison Silva Lopes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.docx	15/11/2018 22:09:21	Germison Silva Lopes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomestrado.docx	15/11/2018 22:08:49	Germison Silva Lopes	Aceito
Outros	fieldepositario.pdf	03/10/2018 20:46:42	Germison Silva Lopes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3386-8589 Fax: (85)99267-4630 E-mail: cephuwo@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.259.506

FORTALEZA, 11 de Abril de 2019

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3386-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwo@huwc.ufc.br