

[§]Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Real-world data from low and middle-income countries on the management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is needed to understand current clinical practices and unmet needs. Delayed or unequal access to novel agents may negatively impact disease outcomes in (RR) CLL. **Objective:** To describe clinical outcomes of second-line treatment in patients with CLL included in the Brazilian Registry of CLL (BRCLL). **Methods:** Observational study of second-line CLL treatments started between 2006 and 2021. BRCLL is a prospective non-interventional data collection tool. All participant centers registered their CLL patients online, after study approval at each center's ethical review board. **Results:** Second-line treatments for 444 CLL patients were included. Median age at start of second-line treatment was 66 years (range: 23-93), and 264 were male (59%). Binet staging at CLL was A in 139 patients (36%), B in 139 (36%), and C in 107 (28%). Unmutated IGHV was observed in 61% of patients and FISH was performed in 166 patients (37%), of which 33 patients had del(17p) (20%). The most commonly prescribed regimens were: FC (+/- R) in 160 patients (36%); chlorambucil (+/- R) in 109 (25%); ibrutinib in 63 (14%); CHOP/CVP (+/- R) in 62 (14%); monoclonal antibodies (+/- steroids) in 33 (7%); allogeneic stem cell transplantation in 9 (2%) and venetoclax in 8 (2%). Forty patients (9%) were treated in clinical trials. Median follow-up after second-line treatment was 34 months (range: 3-176). Median time-to-next treatment (TTNT) was 28 months. TTNT was statistically longer in patients who received second-line with ibrutinib or venetoclax in comparison with FC or chlorambucil +/- anti-CD20 (not reached versus 29 months, $p < 0.0001$) or those who received other regimens (CHOP or CVP +/- anti-CD20, monoclonal antibodies +/- steroids – 12 months, $p < 0.0001$). Higher 3-year treatment-free survival (TFS) was also observed with ibrutinib or venetoclax (69% versus 41% and 23%, respectively, $p < 0.0001$). Among patients included in clinical trials, 3-year TFS was also higher (70% versus 38%, $p < 0.0001$). TFS for patients receiving allogeneic stem cell transplantation was 86% at 3 years. Overall survival (OS) probability at 3 years was 71%. OS was significantly shorter in those who received other regimens (CHOP/CVP-like or monoclonal antibodies +/- steroids; 53%), in comparison with those who received ibrutinib or venetoclax (80%, $p < 0.0001$), or FC/chlorambucil-based chemotherapy (69%, $p = 0.01$). **Discussion:** Chemotherapy-based second-line CLL treatments were frequent over the reported period, with inferior outcomes for CHOP/CVP-like treatments and monoclonal antibodies with or without steroids. Considering the approval of Bruton tyrosine kinase and BCL2 inhibitors in recent years, a shift towards targeted agents in RR CLL is anticipated, but cannot be established at this time for the majority of patients in second line reported to the BRCLL. **Conclusion:** While the adoption of targeted therapies was associated with longer TTNT and OS, access to these agents is still very limited in our setting.

VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA COMO EVENTO ÍNDICE NA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

SS Fernandes, TE Gonçalves, LGG Fernandes, MB Catto, CD Donadel, LS Oliveira, CGQ Ferreira, LB Lanza, FA Silva, LC Palma

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: A Macroglobulinemia de Waldenström é uma neoplasia linfoproliferativa crônica rara de curso clínico variável, que pode abranger desde um longo curso assintomático à disfunção orgânica múltipla secundária ao depósito da proteína monoclonal IgM nos tecidos e à circulação desta no sangue. Compondo a sintomatologia mais prevalente da doença, há a ocorrência de citopenias, sintomas “B”, organomegalias e alterações de fundoscopia. De forma menos frequente, porém por vezes mais agressiva, observamos a ocorrência de fenômenos autoimunes desencadeados pela neoplasia, como a vasculite crioglobulinêmica. Descrevemos o caso de um paciente de 69 anos cujo diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström foi estabelecido após a investigação de um quadro clínico composto por fenômeno de Raynaud, acrocianose, mononeurite múltipla e lesão renal aguda grave, desencadeados por uma vasculite secundária à crioglobulinemia tipo I, cuja fisiopatologia possui relação estrita com a imunoglobulina IgM circulante. **Materiais e métodos:** Eletroforese de proteínas, biópsia da medula óssea e renal. **Resultados:** A eletroforese de proteínas demonstrou um pico monoclonal IgM de 4 g/dL. A biópsia da medula óssea evidenciou infiltração por Linfoma Não-Hodgkin de pequenas células com focal diferenciação plasmocitária com expressão de CD138 e kappa, negativa para lambda; achados que corroboravam o resultado da biópsia renal previamente realizada, que evidenciou glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I com depósitos de IgG, IgM e Kappa, compatível portanto com crioglobulinemia do tipo I associada à gamopatia monoclonal. **Discussão:** Na Macroglobulinemia de Waldenström, a ocorrência de disfunção orgânica associada aos depósitos IgM ou de cadeias leves secretadas pelo clones linfoplasmocitários relaciona-se a um maior índice de falha terapêutica e redução da sobrevida global, especialmente por tratar-se de neoplasia cuja incidência dá-se principalmente a partir da sexta década de vida. Ainda que de ocorrência rara, estimada em 5,5% dos casos, a crioglobulinemia associada à Macroglobulinemia de Waldenström deve ser um diagnóstico de domínio do hematologista e das demais especialidades envolvidas na condução de tais casos, dada a necessidade de intervenção terapêutica de maneira rápida neste contexto. **Conclusão:** O diagnóstico de doenças pouco frequentes é um desafio constante na prática médica, em especial na hematologia, em que muitas vezes observamos a sobreposição entre a clínica comum às patologias hematólogicas e a clínica relacionada a outras áreas do conhecimento médico, como a reumatologia e a nefrologia. O reconhecimento de tais manifestações pode

levar à insituição do tratamento de maneira mais precoce e, por conseguinte, à redução da morbimortalidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.233>

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) COM DEL17P POR FISH (HIBRIDAÇÃO IN SITU POR FLUORESCÊNCIA) E/OU MUTAÇÃO DO TP53 AO DIAGNÓSTICO: ANÁLISE RETROSPECTIVA DO REGISTRO BRASILEIRO DE LLC

PA Fernandes ^{a,b}, FM Marques ^{a,c,d}, V Pfister ^{a,c}, S Fortier ^e, R Santucci ^f, N Hamerschlag ^g, LLM Perobelli ^c, V Figueiredo ^h, MV Gonçalves ^{a,c}, C Arrais-Rodrigues ^{a,b,c}, CS Chiattonne ^{c,e,i}

^a Disciplina de Hematologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Nove de Julho (H9J), São Paulo, São Paulo, Brasil

^c Registro Brasileiro de LLC – Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Brasil

^d Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

^e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^f Instituto Hemomed de Oncologia e Hematologia, São Paulo, SP, Brasil

^g Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

^h Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

ⁱ Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) com del17p ou mutação do gene TP53 são considerados de alto risco pelo fato de terem pior resposta ao tratamento inicial com quimioimunoterapia ou apresentarem recidiva mais precoce. O tratamento com terapia alvo (ex: ibrutinibe, venetoclax, acalabrutinibe) se mostram superiores neste cenário sendo consideradas as terapias de escolha. Ainda assim, nos estudos clínicos, os desfechos são inferiores quando comparados aos pacientes que não possuem a deleção do 17p ou a mutação do TP53. Ao nosso conhecimento, não há dados de vida real sobre as características clínicas e os desfechos deste grupo de pacientes no Brasil. **Objetivo:** Descrever as características clínicas e desfechos de pacientes com LLC e deleção do 17p ou a mutação do TP53 ao diagnóstico identificados no Registro Brasileiro de LLC (RBLLC). **Métodos:** O RBLLC iniciou em 2004 como uma ferramenta de coleta prospectiva de dados observacionais. Os critérios de inclusão para inscrição seguiram as diretrizes do IWCLL. Avaliamos retrospectivamente todos os pacientes adultos com LLC e del17p identificados por hibridação in situ por fluorescência (FISH) ou mutação do TP53. **Resultados:** Foram analisados os dados de 70 pacientes com LLC e del17p ou mutação do TP53, provenientes de 12 centros no Brasil. A mediana de

seguimento foi de 68 meses. A mediana da idade foi de 60 anos e 60% de pacientes eram do sexo masculino. Ao diagnóstico, 50% apresentavam-se com estadió clínico de Binet A, 27% Binet B, 23% Binet C, 67% tinha o IGHV não mutado, 58% tinha beta-2 microglobulina elevada e 50% desidrogenase láctica (DHL) elevada. Ao longo do tempo de seguimento, 15 pacientes (21%) não receberam tratamento: 5 morreram de causas não relacionadas a LLC e 10 pacientes seguem sem tratamento com mediana de seguimento de 54 meses. Do total de 55 pacientes (79% do total de pacientes) que receberam tratamento de primeira linha, apenas 10 (18%) receberam terapia alvo (ibrutinibe ou venetoclax) enquanto 40 (73%) receberam quimioimunoterapia (fludarabina, ciclofosfamida +/- rituximabe ou clorambucil +/- rituximabe). A mediana do tempo livre de tratamento (TLT) de primeira linha foi de 15 meses; o TLT foi de 15% em 6 anos, significativamente pior para quem era Binet B ou C (4% vs. 24% para Binet A, $p < 0.0001$) ou para quem tinha o DHL alto (5% vs. 32% para DHL normal, $p < 0.0001$). Dos 55 pacientes que receberam tratamento de primeira linha, 38 (69%) receberam tratamento de segunda linha. Destes 38, 12 (31%) receberam terapia alvo. O TLT em 6 anos foi maior nos pacientes que receberam terapia alvo (47%) do que nos que receberam quimioimunoterapia para LLC (FC ou clorambucil +/- R, 17%) e do que nos que receberam quimioterapia para linfoma ou anticorpos monoclonais (0%). Dos 55 pacientes que trataram, apenas 5 realizaram transplante alogênico em algum momento. A sobrevida global (SG) dos 70 pacientes foi de 71% em 6 anos, tendo sido significativamente maior nos pacientes Binet A (86% vs. 45% para Binet B/C, $P < 0,001$). Além disso, a SG em 6 anos dos 24 pacientes que receberam terapia alvo em alguma linha de tratamento foi significativamente maior do que aqueles que nunca receberam (77% vs. 56% em 6 anos, respectivamente, $P = 0,01$). **Conclusão:** Estadió clínico precoce e DHL normal ao diagnóstico foram fatores relacionados a maior tempo livre tratamento. A maioria dos pacientes (82%) não recebeu terapia alvo na primeira linha, terapia associada a maior sobrevida global e maior tempo livre de tratamento de segunda linha no presente estudo, corroborando a literatura internacional.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.234>

PIRTOBRUTINIB, A HIGHLY SELECTIVE, NON-COVALENT (REVERSIBLE) BTK INHIBITOR IN PREVIOUSLY TREATED CLL/SLL: UPDATED RESULTS FROM THE PHASE 1/2 BRUIN STUDY

RR Barreto ^a, K Patel ^b, C Coombs ^c, N Shah ^d, T Eyre ^e, W Wierda ^f, P Ghia ^g, M Davids ^h, W Jurczak ⁱ, A Mato ^j

^a Eli Lilly and Company (Lilly), São Paulo, SP, Brazil

^b Swedish Cancer Institute, Seattle, United States

^c University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, United States

^d Medical College of Wisconsin, Milwaukee, United States

^e Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Churchill Cancer Center, Oxford, United Kingdom