

^b Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^c Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

^d Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguai

^e Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini (HTEJZ), São Paulo, SP, Brasil

^f Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^g Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil

^h MD Anderson Cancer Center, Houston, Estados Unidos

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) apresenta diversas manifestações clínicas e o acesso a ferramentas de diagnóstico e estadiamento varia significativamente por toda a América Latina (LATAM). **Objetivos:** Analisar as características clínicas basais, os achados moleculares e os resultados dos pacientes em um registro colaborativo de LLC da América Latina. **Material e métodos:** Dados retrospectivos de 4.654 pacientes com LLC diagnosticados entre 2000 e 2024 foram coletados em 11 países da América Latina: Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Cuba, Guatemala, México, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela. **Resultados:** A idade média foi de 67 anos (21-106), maioria masculina (58,6%). No diagnóstico, o estágio Binet (4.249 pacientes) indicou: 62,1% no estágio A, 21,7% no B e 16,5% no C. O estágio Rai (3.875 pacientes) indicou: 36,2% em estágio 0, 23% est I, 11,1% est II, 5,9% est III e 7,1% est IV. O status de desempenho ECOG (n = 2.756) foi 0 em 60,7% dos pacientes, 1 em 29,2%, e ≥ 2 em 10,1%. Entre os 1.648 pacientes com pontuação CIRS disponível, a pontuação mediana foi 4, e 35,4% deles tinham pelo menos uma comorbidade. Os dados laboratoriais mostraram DHL elevada em 29% (864/2983) dos pacientes e $\beta 2$ -microglobulina elevada em 46,3% (1.050/2.269). Dados citogenéticos e moleculares estavam disponíveis para subgrupos de pacientes. O painel FISH com quatro sondas foi realizado em 634 pacientes, dos quais 19% apresentavam del(13q), 16% apresentavam +12, 13% apresentavam del(11q) e 19% apresentavam del(17p). O FISH isolado para del(17p) foi positivo em 12% (122/1.015) e mutações TP53 em 16,4% (56/342). O status da mutação IGHV não foi coletado sistematicamente. Após mediana de 49 meses, a mediana da sobrevida livre de tratamento (SLT) foi de 38 meses. A SLT foi significativamente mais longa em centros privados (46 meses) do que em públicos (31 meses, $p=0,01$). Entre os 921 pacientes com dados disponíveis, a SLT foi mais curta entre aqueles com del(17p) (13 vs 25 meses, $p=0,005$). Entre os 543 pacientes com um painel FISH completo, a SLT mais curta foi observada em pacientes com del(17p) (23 meses) e del(11q) (20 meses), seguidos por +12 (31 meses) e FISH normal (33 meses). A SLT mais longa foi observada em pacientes com del(13q) (60 meses). A mediana da sobrevida global (SG) não foi alcançada. A SG em cinco anos foi menor em centros públicos (88%) em relação a centros privados (93%, $p=0,03$), em pacientes com $\beta 2$ -microglobulina elevada (85% vs 96%, $p < 0,0001$), em pacientes com DHL elevada (83% vs

92%, $p < 0,0001$) e diminuiu progressivamente de acordo com o estágio de Binet (95% para o estágio A, 85% para o estágio B e 72% para o estágio C). Entre os 921 pacientes com dados disponíveis, a sobrevida livre de sintomas foi significativamente menor naqueles com del(17p) (79%) do que naqueles sem (89%, $p=0,001$). **Discussão e conclusão:** Esse grande estudo multicêntrico de vida real destaca a heterogeneidade clínica e terapêutica da LLC na América Latina. Apesar da maioria dos pacientes apresentar estágio inicial, uma proporção significativa apresenta características de alto risco, como del(17p), mutações TP53 e níveis elevados de DHL ou $\beta 2$ -microglobulina. Tais descobertas corroboram o valor prognóstico desses biomarcadores e destacam a escassez de ferramentas de estratificação de risco na região. Esses resultados destacam a necessidade de ampliar o acesso ao diagnóstico molecular e de fortalecer a educação médica para promover o tratamento baseado em evidências para a LLC na América Latina.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104354>

ID - 1511

COMO TRATAR A INFILTRAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: REVISÃO E APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO

MEMMV Ramos ^a, T Fischer ^b

^a Instituto Nacional do Câncer (INCA), Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Niterói, RJ, Brasil

^b A.C.Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é a leucemia mais prevalente no Ocidente. Embora a infiltração do sistema nervoso central (SNC) por LLC seja considerada rara clinicamente, estudos de autópsia sugerem incidências de 7-71%. O diagnóstico é desafiador devido à necessidade de excluir infecções, toxicidade medicamentosa e outras neoplasias. Ainda não há consenso quanto ao melhor tratamento a ser estabelecido. Relatamos um caso de LLC com infiltração de SNC, destacando o manejo com inibidores de bruton tirosina quinase (iBTKs). **Descrição do caso:** Paciente feminina, 53 anos, diagnosticada com LLC e púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) em 2015. À época apresentava Hb 11 g/dL, leucócitos $26.350/\text{mm}^3$ (linfócitos $23.500/\text{mm}^3$) e plaquetas $23.000/\text{mm}^3$, com imunofenotipagem (CD5+, CD23+, CD200+) e biópsia linfonodal compatíveis com LLC/LPL. Recebeu imunoglobulina humana e corticoterapia com boa resposta, permanecendo em observação clínica (Rai 0/Binet A). Nos anos seguintes apresentou recidivas de PTI em 2019, 2023 e 2024, tratadas com imunoglobulina, corticóide e rituximabe. Em maio/2024, evoluiu com plaquetopenia grave ($<5.000/\text{mm}^3$), linfonodomegalias, úlceras vaginais (biópsia positiva para LLC) e dor neuropática facial. CLL-IP: 3 com IGHV não mutado e Tp53 negativo. Iniciado tratamento com Obinutuzumab + Venetoclax (esquema CLL-14), com resposta completa clínica e hematológica. Após quatro ciclos, apresentou alteração do nível de consciência, papiledema e alterações de

pares cranianos em RM. Investigação extensa descartou infecções, autoimunidade e doença residual medular ou sanguínea (imunofenotipagem negativa). Diante do quadro clínico e radiológico, bem como da impossibilidade de biópsia dos nervos cranianos, feita a hipótese clínica de infiltração do SNC por LLC. Optou-se portanto, pela troca para acalabrutinibe, com resolução completa dos sintomas neurológicos. A paciente permanece sem novas intercorrências. A infiltração do SNC em LLC é rara e frequentemente subdiagnosticada. Sintomas neurológicos podem resultar de infecção oportunista (ex.: LEMP pelo vírus JC), toxicidade ou infiltração neoplásica. O diagnóstico exige exclusão de diagnósticos diferenciais e reestadiamento completo. A análise do LCR por imunofenotipagem é recomendada, embora sensibilidade limitada. Apesar da ausência de tratamento padronizado, iBTKs como ibrutinibe, acalabrutinibe e zanubrutinibe demonstraram boa penetração no SNC e eficácia clínica, sendo atualmente drogas de escolha. Na era pré-iBTKs, a sobrevida mediana desses pacientes era inferior a um ano. **Conclusão:** A infiltração do SNC em LLC é um evento raro e de difícil diagnóstico. Apesar da ausência de consenso terapêutico, os iBTKs emergem como tratamento preferencial pela penetração na barreira hematoencefálica e respostas sustentadas.

Referências:

1. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021;96:1679-705. doi:10.1002/ajh.26367.
2. Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. *JAMA.* 2023;329:918-32. doi:10.1001/jama.2023.1212.
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32:23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019.
4. Starti P, Uhm JH, Kaufmann TJ, Nabhan C, Parikh SA, Hanson CA, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2016;101:458-65. doi:10.3324/haematol.2015.134155.
5. Wanquet A, Birsén R, Lemal R, Hunault M, Leblond V, Aurran-Schleinitz T. Ibrutinib responsive central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016;127:2356-8. doi:10.1182/blood-2015-12-686428.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104355>

ID - 3015

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW

IM de Almeida^a, MFGM Fernandes^a,
LM Pinheiro^a, CM Lucini^a, LBL Moraes^a,
J TESSA^a, JW Romanov^b

^a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, Brazil

^b Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, Brazil

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukemia in Western countries. Traditional treatment relied on chemoimmunotherapy, especially in elderly or comorbid patients. However, the advent of Bruton's Tyrosine Kinase inhibitors (BTKis)—notably ibrutinib, acalabrutinib, and zanubrutinib—has transformed the therapeutic landscape. With the emergence of second-generation BTKis and their improved safety, comparing their effectiveness has become essential. **Objectives:** To synthesize and compare current evidence on the effectiveness and safety of ibrutinib, acalabrutinib, and zanubrutinib in CLL, focusing on progression-free survival, adverse events, and treatment trends. **Material and methods:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. Searches were performed in PubMed, Embase, and Scopus for studies published between 2016 and 2025, using descriptors related to “chronic lymphocytic leukemia” and BTK inhibitors (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib). After removing duplicates, studies were screened by title, abstract, and full text. Inclusion criteria comprised randomized trials, network meta-analyses, or indirect comparisons reporting efficacy or safety outcomes in adult CLL patients. A total of 11 articles met the eligibility criteria and were included in the narrative synthesis. **Discussion and conclusion:** BTKis demonstrated superior efficacy over chemoimmunotherapy in both frontline and relapsed/refractory settings. In network meta-analyses, ibrutinib reduced disease progression risk by ~40% versus chlorambucil in fit patients. Acalabrutinib and zanubrutinib showed non-inferior or superior PFS compared to ibrutinib, with fewer adverse events, especially atrial fibrillation and bleeding. In previously treated patients, ibrutinib extended median PFS to ~44 months, compared to ~17 months with physician's choice therapies. In high-risk subgroups, such as those with autoimmune cytopenias, ibrutinib led to durable hematologic responses and reduced immunosuppression need. Pooled data from over 1,500 patients indicated that statin co-use may improve overall survival in those on ibrutinib. In total, data from more than 10,000 patients were analyzed, showing BTKis are consistently associated with high response rates (>85%) and tolerable safety profiles. This review reinforces the pivotal role of BTKis in the evolving treatment landscape of CLL. Their consistent superiority over chemoimmunotherapy validates the shift toward targeted, chemo-free regimens. The emergence of second-generation agents offers improved tolerability, particularly for patients with cardiovascular risk. The observed benefits in high-risk populations, including autoimmune complications, highlight the broad applicability of BTKis. Furthermore, findings on adjunctive statin use suggest potential strategies for outcome optimization. A clear temporal transition was observed: while chlorambucil-based regimens dominated before 2018, recent data (post-2019) show a strong preference for BTKi-based protocols in both clinical trials and real-world settings. BTK inhibitors—ibrutinib, acalabrutinib, and zanubrutinib—have become essential components of CLL therapy. Their superior efficacy, manageable toxicity, and applicability across diverse clinical contexts