

sobrevida média de 80 meses (IC de 95% de 63 -96 meses). Com um tempo médio de seguimento de 58 meses, temos 51,5% dos pacientes do grupo total de LLC vivos. Neste período médio de follow up, a porcentagem de pacientes vivos foi superior no grupo das novas drogas 83,3% x 43% na terapia padrão do SUS. Muitos dos pacientes que progrediram necessitaram de internações longas, com custo ainda não medido para o sistema. **Discussão:** A leucemia linfocítica crônica (LLC) passou por uma revolução terapêutica nas últimas décadas, com a introdução de terapias-alvo e imunoterapias que transformaram o prognóstico da doença. O uso de anticorpos anti-CD20 (como rituximabe) e, mais recentemente, inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTKi) e inibidores de BCL-2 (venetoclax) são os principais responsáveis por esse avanço. **Conclusão:** Conhecer o impacto na redução de sobrevida e entender o custo disso para o sistema de saúde, público ou suplementar, será um passo fundamental para buscar caminhos que aumentem o acesso dos pacientes às novas tecnologias.

Referência:

Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020;105(9):2205–17. doi:10.3324/haematol.2019.236000.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104364>

ID - 3048

INCIDENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AND BLEEDING COMPLICATIONS LINKED TO IBRUTINIB TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS

MFGM Fernandes, LM Pinheiro, CM Lucini, MF Pereira, LMPM Prestes, PHG Portal, LF Proença, IM Almeida, LCS Costa, VT Nóbrega

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

Introduction: Ibrutinib, a first-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, has transformed the treatment of B-cell malignancies, including chronic lymphocytic leukemia. Despite its efficacy, concerns have emerged regarding cardiovascular and hemorrhagic toxicities, particularly atrial fibrillation and bleeding events. Understanding the magnitude of these risks is essential to guide clinical decision-making, optimize patient monitoring, and compare Ibrutinib's safety profile with that of newer BTK inhibitors. Furthermore, given the increasing use of BTK inhibitors in earlier treatment lines, assessing their long-term safety is critical for balancing therapeutic benefits and potential harms. **Objectives:** To assess the incidence and relative risk of atrial fibrillation and bleeding associated with Ibrutinib, compare with other BTK inhibitors, and identify patient factors influencing these adverse events. **Material and methods:** A PubMed search was conducted to identify systematic reviews, meta-analyses, and network meta-analyses published between 2020 and 2025, combining the drug name Ibrutinib with terms related to atrial fibrillation (including "AF") and bleeding events (including

"hemorrhage" and "bleeding diathesis"). Filters were applied to restrict results to the selected study types. Two reviewers independently screened all records, including studies reporting quantitative efficacy and/or safety data in patients treated with Ibrutinib. A total of 51 articles met the inclusion criteria for qualitative and quantitative synthesis. **Discussion and conclusion:** Ibrutinib treatment is consistently linked to increased risks of atrial fibrillation (AF) and bleeding events. AF incidence ranges from 6–16% in clinical trials and up to 18% in real-world CLL cohorts; notable rates include 16.0% in ELEVATE-RR, 9.2% in an Italian study, 13.9% overall arrhythmia, and 14.8% in older CLL patients. Risk is significantly higher than with chemoimmunotherapy (OR 4.95; HR 4.92; HR 2.37; AOR 1.48; HR 1.47). Pre-existing cardiovascular disease increases AF risk and mortality. Compared to Ibrutinib, acalabrutinib shows lower AF incidence (5.2–9.4% vs. 16.0%; HR 0.54), with zanubrutinib, orelabrutinib, and tirabrutinib (2.9%) also showing reduced rates. Major bleeding occurs in 1–8% of patients, all-grade bleeding in 2–50%. Real-world data show 3.1–7% major bleeding, 3.6% grade ≥ 3 events in Spain, and 13.5% in older CLL patients. Risk is elevated versus non-Ibrutinib controls (AOR 1.71; HR 1.55; HR 1.41). Concomitant anticoagulation further increases bleeding risk, often necessitating treatment discontinuation. Acalabrutinib demonstrates fewer major hemorrhages (2.0% vs. 3.9%; HR 0.53); zanubrutinib and orelabrutinib also show favorable bleeding profiles. Collectively, these findings indicate that while Ibrutinib remains a highly effective agent, its toxicity profile demands proactive surveillance and individualized therapeutic strategies. Ibrutinib use is consistently associated with a significantly increased risk of atrial fibrillation and bleeding events, as shown in both clinical trials and real-world studies. The magnitude of risk is higher than with chemoimmunotherapy and generally greater than with newer BTK inhibitors, which demonstrate more favorable safety profiles. These findings highlight the importance of careful cardiovascular and bleeding risk assessment, close monitoring, and consideration of alternative agents to optimize patient safety, particularly in high-risk populations and in those requiring long-term therapy.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104365>

ID - 799

INFILTRAÇÃO GENGIVAL E DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: UM RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

JA Balthazar, ML Garcia, BB Cal, GA Peruzini, NM Santana, LM Brandão, B Aires, EG Rodrigues, JC Amarante, GC Jaguar, T Fischer, T Silveira

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

Introdução: A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), caracterizada por linfócitos B maduros clonais no sangue periférico e órgãos linfoides, pode raramente se manifestar com envolvimento extranodal como sistema nervoso central (SNC) e cavidade oral. Estudos post-mortem constataram infiltração em

SNC em 20-71% dos casos, leptomeníngea e/ou parenquimatosa, porém estima-se que apenas 2% sejam sintomáticos. A infiltração oral também é rara, sendo mais comum na apresentação inicial da doença. **Descrição do caso:** Homem, 66 anos, notou linfocitose ($26.240/\mu\text{L}$) em exames de rotina. Imunofenotipagem (IF) de sangue periférico apresentava 67.5% ($23.368/\mu\text{L}$) de linfócitos com expressão de CD5, CD20, CD23, CD200 e Kappa, confirmando diagnóstico de LLC em agosto de 2019, Rai 2/Binet B, sem critérios de tratamento. Em dezembro de 2024 apresentou pneumonia por Sars-Cov-2 com necessidade de internação, além de linfonodomegalias, esplenomegalia (22.5 cm), citopenias (Hb 11.9 g/dL; plaquetas $99.000/\mu\text{L}$) e perda ponderal de 10kg. Indicado tratamento da LLC e realizado perfil mutacional: IGHV (imunoglobulina de cadeia pesada) não mutado e FISH com deleção do 17p e Tp53 positivo (VAF 8%, 18%, 23%). Enquanto aguardava início do tratamento, apresentou nova internação em maio de 2025 por choque séptico, com piora das citopenias (Hb 9.8 g/dL, plaquetas $64.000/\mu\text{L}$) e lesões infiltrativas em gengiva, compatíveis com infiltração por LLC em biópsia. Na internação evoluiu com sonolência, sendo realizada Ressonância Magnética (RM) de Crânio sem alterações, porém IF do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) evidenciou 3% linfócitos B compatíveis com LLC. Iniciado Rituximab e dexametasona na urgência e, posteriormente, Zanubrutinibe em julho de 2025. **Conclusão:** O caso relatado apresentou progressão da LLC com infiltração gengival e de SNC, que são manifestações raras e de difícil diagnóstico visto amplo espectro clínico (cefaleia, disfunção cognitiva, déficits neurológicos e paralisia de nervos cranianos). Não há relação entre a infiltração do SNC e sexo, idade, estadiamento, tempo de evolução ou alterações citogenéticas de alto risco, como deleção do 17p ou 11q. Dados de Strati et al. (2016) podem sugerir que há maior risco para infiltração de SNC na LLC IGHV não mutado (67% vs. 33%, $p=0,04$), como do paciente relatado. O diagnóstico é através de RM de Crânio e LCR com IF, sendo a biópsia reservada para diferencial ou suspeita de transformação para linfoma agressivo. A média de latência dos sintomas é de 2.6 anos, com sobrevida global média de 10 meses. Dados quanto ao envolvimento da cavidade oral são escassos e em geral ocorrem em paralelo com manifestações sistêmicas, além da maioria apresentar concomitante infiltração do SNC. Não há consenso quanto ao tratamento neste cenário, sendo opção as drogas com penetração na barreira hematoencefálica: metotrexato, citarabina, rituximab, venetoclax e inibidores da Tirosina Quinase de Bruton (iBTK). O uso de quimioterapia intratecal é eficaz em eliminar as células da LLC, porém com altas taxas de recidiva. Nos casos de alto risco molecular, é preferível uso de iBTK contínuo, como Zanubrutinibe, sendo ainda mais indicado no contexto de infiltração de SNC. A investigação do SNC é mandatória frente a alterações neurológicas ou infiltração cutânea/gengival. A estratificação de risco pelo perfil mutacional auxilia na escolha do tratamento, sendo o iBTK contínuo recomendável para doenças de alto risco mutacional com infiltração de SNC, porém ainda não há consenso.

ID - 3443

INTEGRAÇÃO DE CITOMORFOLOGIA E CITOMETRIA DE FLUXO NO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE RICHTER

TT Takao, BN Rhein, YH Maekawa, DC Daniel, MCdA Silva, MV Goncalves, AF Sandes

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Síndrome de Richter (SR) corresponde à transformação da leucemia linfocítica crônica (LLC) em um linfoma agressivo, mais frequentemente linfoma difuso de grandes células B (LDCBG). Essa evolução está associada a rápida deterioração clínica, refratariedade ao tratamento convencional e sobrevida global significativamente reduzida. O diagnóstico precoce exige integração de dados clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e, quando disponíveis, genéticos. A avaliação do sangue periférico e da medula óssea pode evidenciar alterações morfológicas sugestivas, enquanto a imunofenotipagem por citometria de fluxo permite caracterizar mudanças no perfil antigênico das células B, diferenciando SR da LLC clássica e de outros subtipos de neoplasias linfoproliferativas. **Objetivos:** Descrever de forma detalhada as características morfológicas do sangue periférico e/ou medula óssea, bem como o perfil imunofenotípico obtido por citometria de fluxo, em uma série de cinco casos de SR diagnosticados em nosso serviço, discutindo achados que auxiliam no diagnóstico diferencial. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo descritivo, envolvendo cinco casos de SR confirmados entre maio de 2007 e maio de 2025. As amostras analisadas incluíram sangue periférico ($n=1$), medula óssea ($n=3$) e linfonodo ($n=1$). Foram analisadas lâminas de sangue periférico e medula óssea, com descrição do tamanho celular, padrão nuclear, cromatina, nucléolos e basofilia citoplasmática. A imunofenotipagem foi realizada por citometria de fluxo multiparamétrica, incluindo marcadores de linhagem B (CD19, CD20, IgM, IgD), marcadores associados à LLC (CD5, CD23, CD200), marcadores de ativação/proliferação (CD38, FMC-7) e de diferenciação (CD10). Alterações citogenéticas foram registradas quando disponíveis. **Resultados:** A coorte foi composta por três pacientes do sexo feminino e dois do sexo masculino, com idades entre 45 e 91 anos (mediana de 61 anos). Morfológicamente, observou-se substituição da população de linfócitos pequenos típica da LLC por células grandes, com nucléolos evidentes e citoplasma moderadamente basofílico. A imunofenotipagem revelou linfócitos com moderado a elevado tamanho celular e expressão intensa de CD19, CD5 (5/5) e CD200 (2/2), perda de CD23 em dois casos, expressão elevada de CD20 em 1 caso e expressão moderada de CD79b em dois casos. O CD38 foi positivo em três casos, FMC-7 em um, e CD10 esteve ausente em todos. Houve restrição de cadeia leve em todos os casos (três kappa, dois lambda). Dois pacientes apresentaram cariótipo alterado, incluindo um com cariótipo altamente complexo (76~87 cromossomos) e múltiplas perdas cromossômicas, deleções e isocromossomo 17q; outro apresentou cariótipo normal. **Discussão e conclusão:** Os achados desta série confirmam padrões já descritos na literatura: