

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**IMPACTO DA FUNÇÃO RENAL NA SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES  
PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA TRATADOS NO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**TAHIANE DE BRUM SOARES**

Porto Alegre  
2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**IMPACTO DA FUNÇÃO RENAL NA SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES  
PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA TRATADOS NO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**TAHIANE DE BRUM SOARES**

Orientadora: Profa. Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção do Título de Mestre em Medicina: Ciências  
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Soares, Tahiane de Brum

Impacto da função renal na sobrevida global dos  
pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica  
tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre /  
Tahiane de Brum Soares. -- 2018.

49 f.

Orientadora: Lucia Mariano da Rocha Silla.

Coorientador: Laura Maria Fogliatto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Leucemia linfocítica crônica. 2. Função renal. 3.  
Sobrevida global. 4. Performance status. 5.  
Creatinina. I. Silla, Lucia Mariano da Rocha,  
orient. II. Fogliatto, Laura Maria, coorient. III.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

Dedico este trabalho a todos aqueles que me ajudaram de forma direta ou indireta a concluir essa etapa.

Agradeço especialmente à minha orientadora, Professora Lúcia Silla, pela confiança, oportunidade e conselhos dados.

Agradeço a Dra Laura Fogliatto por ter sido a idealizadora dessa ideia e ter me auxiliado na condução desse projeto.

Sinceros agradecimentos devo também aos colegas Gueverson, Tito e Kamila pelo auxílio fundamental com tabelas e análise estatística.

Agradeço a meu namorado, Laurence, pela paciência e companheirismo nos momentos mais difíceis.

Parabenizo e agradeço a Mariana Burin, uma amiga e colega que também está concluindo seu mestrado.

E, por último, mas não menos importante, agradeço a meus pais e minha irmã pelo apoio e torcida por mais essa conquista.

## RESUMO

**Introdução:** A leucemia linfocítica crônica (LLC) é a forma mais comum de leucemia encontrada em adultos, sendo mais prevalente na população com idade acima de 60 anos. Atualmente, a escolha do tratamento se baseia principalmente no *performance status* do paciente: *fit* (paciente com boa performance para tratamento), *unfit* (paciente com performance status prejudicada) ou *frail* (paciente com performance status muito debilitada e frágil), classificação que considera, dentre outros parâmetros, a idade, comorbidades e função renal. A avaliação da função renal nesses pacientes tem demonstrado importante fator prognóstico e de impacto na sobrevida global.

**Materiais e Métodos:** Estudo observacional retrospectivo com revisão de prontuários de pacientes atendidos no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) nos anos de 2000 a 2015. Todos os pacientes incluídos na análise são portadores de LLC comprovada por imunofenotipagem de sangue periférico. Foram analisados dados clínicos, laboratoriais e demográficos. O objetivo principal foi avaliar o impacto da função renal na sobrevida global desses pacientes.

**Resultados:** Foram avaliados 219 pacientes com mediana de idade de 66 anos e predominância do sexo masculino (58% dos pacientes). Na avaliação da função renal no diagnóstico, a mediana de creatinina foi 0,98 mg/dL. A creatinina esteve inversamente relacionada com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) pelos métodos CKD-EPI e MDRD,  $r=-0,856$ ,  $p<0,01$  e  $r=-0,810$ ,  $p<0,01$ , respectivamente. A sobrevida global (SG) foi de 60% em 5 anos e 50% em 10 anos. A sobrevida global de pacientes com creatinina normal foi de 75% versus 50% em 5 anos nos pacientes com creatinina alterada, ao diagnóstico ( $p<0.01$ ). A SG pela TFG pelo CKD-EPI acima e abaixo de 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup> foi de 70% e 62% em 5 anos, respectivamente ( $p: 0.05$ ), ao passo que a sobrevida global pela TGF pelo MDRD acima e abaixo de 70mL/min/1.73m<sup>2</sup> foi de 70% e 50% em 5 anos, respectivamente ( $p: 0.034$ ). Idade e ECOG também tiveram impacto na sobrevida: 67 x 50% em 5 anos para pacientes com idade abaixo ou igual a 65 anos e acima, respectivamente ( $p:0.03$ ) e 65 x 37% em 5 anos para ECOG abaixo ou igual e acima de 2, respectivamente ( $p<0.01$ ).

**Conclusão:** A sobrevida global (60 % em 5 anos) foi um pouco abaixo da vista na literatura (70% em 5 anos). A função renal, especialmente estimada pelo método MDRD, teve impacto significativo na sobrevida global, bem como a idade e ECOG. A avaliação da função renal é de suma importância ao diagnóstico uma vez que impacta no desfecho de sobrevida em pacientes com LLC, podendo auxiliar na decisão terapêutica.

**Palavras-chave:** Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). Função renal. Sobrevida global. *Performance status*.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia found in adults; It's more prevalent in the population over 60 years. Currently, the choice of treatment is based mainly on the patient's performance status: *fit* (patient with good performance for treatment), *unfit* (patient with performance status impaired) or *frail* (patient with very weak performance status and fragile patient), classification that considers, among other parameters, age, comorbidities and renal function. The evaluation of renal function in these patients has demonstrated an important prognostic factor and impact on overall survival.

**Materials and Methods:** Retrospective observational study with a review of medical records of patients seen at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) outpatient clinic from 2000 to 2015. All patients included in the analysis are carriers of CLL confirmed by peripheral blood immunophenotyping. Clinical, laboratory and demographic data were analyzed. The main objective was to evaluate the impact of renal function on the overall survival of these patients.

**Results:** A total of 219 patients with a median age of 66 years and male predominance (58% of the patients) were evaluated. In the evaluation of renal function at diagnosis, the median creatinine was 0.98 mg/dL. Creatinine was inversely related to Glomerular Filtration Rate (GFR) by CKD-EPI and MDRD,  $r=-0,856$ ,  $p < 0,01$  e  $r=-0,810$ ,  $p < 0,01$ , respectively. Overall survival (OS) was 60% at 5 years and 50% at 10 years. The overall survival of patients with normal creatinine was 75% versus 50% at 5 years in patients with creatinine altered at diagnosis ( $p < 0.01$ ). OS by GFR by CKD-EPI above and below 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup> was 70% and 62% at 5 years ( $p: 0.05$ ), whereas the overall survival for GFR by MDRD above and below 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup> was 70% and 50% at 5 years, respectively ( $p: 0.034$ ). Age and ECOG also had an impact on survival: 67 x 50% at 5 years for patients with age equal or below 65 years and above 65 years ( $p: 0.03$ ), respectively and 65 x 37% at 5 years with ECOG below or equal and above 2, respectively ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Overall survival (60% at 5 years) is lower than the literature data (70% at 5 years). Renal function, specially evaluated with MDRD method, had a significant impact on overall survival, as well as age and ECOG. The evaluation of renal function is very important in the diagnosis, because it impacts on the survival outcome in patients with CLL.

**Keywords:** Chronic Lymphoid Leukemia (CLL). Renal function. Overall survival. Performance status.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Estratégia de busca de informações .....	11
<b>Tabela 2</b> - Diagnóstico diferencial entre LLC e outras leucemias de células B .....	15
<b>Tabela 3</b> - Diagnóstico diferencial entre LLC e outros linfomas de células B em fase leucêmica .....	15
<b>Tabela 4</b> - Sistema de Classificação de Rai Modificado para LLC.....	16
<b>Tabela 5</b> - Sistema de Classificação Binet para LLC .....	16

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Sobrevida global para insuficiência renal .....	18
<b>Figura 2</b> - Algoritmo de tratamento para LLC em primeira linha e para recaídos/refratários .....	22
<b>Figura 3</b> - Marco conceitual .....	24



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHAI	Anemia Hemolítica Auto-Imune
BR	Bendamustina e Rituximabe
CCI	Charlson Comorbidity Index
CG	Cockcroft-Gault
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CKD-EPI	Equação de Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
DRM	Doença Residual Mínima
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FCR	Fludarabina, Ciclofosfamida e Rituximabe
GFR	Glomerular Filtration Rate
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
LCM	Linfoma do manto
LCP	Leucemia das células pilosas
LDH	Lactato Desidrogenase
LF	Linfoma folicular
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LMZS	Linfoma de zona marginal esplênica
LPL	Leucemia pró-linfocítica
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organização Mundial da Saúde
OS	Overall Survival
PTI	Púrpura Trombocitopênica Imune
RC	Resposta Completa
RP	Resposta Parcial
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	9
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	11
2.1 Estratégia para selecionar e localizar as informações .....	11
2.2 Conceito e epidemiologia.....	11
2.3 Manifestações clínicas e diagnóstico .....	12
2.4 Citometria de fluxo no diagnóstico de LLC .....	13
2.5 Estadiamento e tratamento .....	15
2.6 Prognóstico .....	17
2.7 Avaliação global do paciente, <i>performance status</i> e comorbidades na decisão terapêutica.....	19
3. MARCO CONCEITUAL .....	24
4. JUSTIFICATIVA.....	25
5. OBJETIVOS.....	26
5.1 Objetivo geral .....	26
5.2 Objetivos específicos .....	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27
7. ARTIGO: THE IMPACT OF RENAL FUNCTION IN THE OVERALL SURVIVAL IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS .....	32
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	47
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	48
10. ANEXO: STROBE STATEMENT - CHECKLIST OF ITEMS THAT SHOULD BE INCLUDED IN REPORTS OF <i>COHORT STUDIES</i> .....	49

## 1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica crônica é a leucemia mais comum em adultos e geralmente acomete pessoas com idades mais avançadas, sendo raro em indivíduos com menos de 40 anos. É uma doença com amplo espectro clínico, havendo casos de indivíduos totalmente assintomáticos, apenas com alteração laboratoriais, e casos em que o paciente está bastante sintomático com hepatoesplenomegalia volumosa, emagrecido e inapetente.

Por se tratar de uma patologia que acomete principalmente pessoas mais idosas e de caráter crônico, é fundamental que se avalie também a presença de comorbidades e o grau de acometimento funcional do doente para planejar a melhor estratégia de tratamento. Uma comorbidade que vem sendo cada vez mais importante nesse contexto é a injúria renal. Sabe-se que idosos apresentam redução progressiva da taxa de filtração glomerular com o passar dos anos e a essa deterioração renal pode influenciar nas respostas aos tratamentos e na sua indicação. Estudos mais recentes têm descrito que a indivíduos com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) abaixo de  $70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , utilizando método CrockcoftGauldt (CG), são associadas a piores desfechos.

No tratamento de pacientes com LLC, a droga fludarabina faz parte dos principais esquemas de tratamento de primeira linha. A fludarabina teve papel importante na mudança de prognóstico da LLC, uma vez que o seu uso junto com outros quimioterápicos aumentou as taxas de respostas e a sobrevida livre de progressão desses pacientes. No entanto, o uso de esquemas quimioterápicos contendo fludarabina em paciente com disfunção renal torna-se mais tóxico e está associado ao aumento do número e intensidade de eventos adversos, comprometendo inclusive a sobrevida global.

Nos estudos clínicos envolvendo novas terapias em LLC, a função renal é avaliada em mais de 90% deles pelo método de CG. A literatura, entretanto, não é consensual quanto a ser esse o método mais adequado, uma vez que a população avaliada apresenta idade mais avançada. Existem outros dois métodos de estimar a função renal que parecem ter maior correlação com real taxa de filtração glomerular dos pacientes. A fórmula do *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) com quatro variáveis é uma delas. A MDRD pode estimar melhor a função renal em pacientes

idosos, mostrando uma predição confiável da TFG nessa população. A equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) usa as mesmas quatro variáveis que a equação do MDRD, mas, comparativamente, apresenta melhor desempenho e previsão de risco, além de apresentar menor viés e uma maior acurácia, principalmente nas faixas de TFG  $> 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , do que a fórmula MDRD.

A avaliação função renal ao diagnóstico e ao longo da evolução da LLC, especialmente no momento de iniciar o tratamento, são extremamente importantes. Através desses dados, aliados aos demais fatores clínicos e prognósticos é possível adaptar terapêutica adequadamente. Essa avaliação é especialmente importante na definição do tratamento, do uso da fludarabina e na avaliação das comorbidades e *performance status*.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Estratégia para selecionar e localizar as informações

A estratégia utilizada para buscar e selecionar as informações foi através do uso de bases de dados, como SciELO, PubMed, LILACS, envolvendo o período de 1975 a 2018. Os termos usados para essas pesquisas foram: “chronic lymphocytic leukemia”, “renal function”, “performance status” e “overall survival”.

**Tabela 1** - Estratégia de busca de informações

	Resultados da Pesquisa			Artigos utilizados na revisão		
	PubMed	LILACS	SciELO	PubMed	LILACS	SciELO
“ChronicLymphocyticLeukemia”	23382	178	112	41	25	22
“Renal Function”	386856	1061	1696	15	5	10
“Performance Status”	66444	2015	1169	20	11	18
“Overall Survival”	17776684	1308	1213	19	13	16
“ChronicLymphocyticLeukemia” and “Renal Function”	38	0	0	22	0	0
“ChronicLymphocyticLeukemia” and “Performance Status”	75	1	1	35	1	1
“ChronicLymphocyticLeukemia” and “Overall Survival”	855	2	1	28	1	1
“ChronicLymphocyticLeukemia” and “Renal Function” and “Overall Survival”	2	0	0	2	0	0
“ChronicLymphocyticLeukemia” and “Renal Function” and “Performance Status”	4	0	0	3	0	0
“ChronicLymphocyticLeukemia” and “Overall Survival” and “Performance Status”	21	0	0	18	0	0
“ChronicLymphocyticLeukemia” and “Overall Survival” and “Performance Status”and“Renal Function”	1	0	0	1	0	0

### 2.2 Conceito e epidemiologia

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma desordem linfoproliferativas crônica e é caracterizada pela proliferação e acúmulo clonal de células B maduras no sangue, medula óssea, linfonodos e baço (ROZMAN, 1995). De acordo com a classificação de 2008 da Organização Mundial da Saúde, a LLC é considerada idêntica (ou seja, a mesma doença com diferentes manifestações) ao linfoma linfocítico de pequenas células B maduras (CAMPO *et al.*, 2011).

A LLC é o tipo de leucemia mais frequente nos países ocidentais, representando 22% a 30% de todas as leucemias do adulto, sendo, por outro lado, rara nos países asiáticos (HALLEK, 2015). Trata-se de uma doença predominantemente do idoso, com idade mediana ao diagnóstico de 70 anos e com rara ocorrência em indivíduos menores de 40 anos. Além disso, é uma doença mais prevalente em homens do que em mulheres, numa relação de 1,7:1 (MOLICA, 2006).

De acordo com dados do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos, a incidência de LLC na população em 2012 foi de 4,92/100.000 habitantes, com uma média de sobrevivência em 5 anos de 84,8% entre o período de 2005 e 2011 (MOLICA, 2006). Dados epidemiológicos da LLC na população brasileira não foram encontrados. Uma única citação mencionando dados do Brasil encontra-se no trabalho de Redaelli e colaboradores (2004), referindo uma incidência em torno de 1,5/100.000 habitantes.

### **2.3 Manifestações clínicas e diagnóstico**

As manifestações clínicas da LLC são muito variáveis ao longo da apresentação, no curso da doença e no seu desfecho. Atualmente, aproximadamente 30 a 50% dos novos pacientes são assintomáticos na apresentação, apenas apresentando um hemograma de rotina alterado, demonstrando linfocitose. Uma minoria de pacientes (15%) vai apresentar sintomas B (febre, sudorese noturna ou perda de peso) que são mais característicos de desordem linfoproliferativa avançada. A queixa mais comum é de linfadenomegalia, mas outras manifestações podem incluir dor abdominal, saciedade precoce devido à hepatoesplenomegalia, fadiga, anemia e infecções recorrentes (YEE; O'BRIE, 2006). Cinco a dez por cento dos pacientes com LLC desenvolvem manifestações auto-imunes, principalmente citopenias auto-imunes durante o curso da doença, sendo a anemia hemolítica autoimune (AHAI) e Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI), os subtipos mais comuns (PARIKH, 2018).

Para haver suspeita de LLC, o paciente precisa apresentar mais do que  $5 \times 10^9$  linfócitos B/L ( $5000/\mu\text{L}$ ) no sangue periférico, por no mínimo três meses. A clonalidade dos linfócitos B circulantes necessita ser confirmada por citometria de fluxo, que inclui positividade para CD19/CD5/CD23/CD43 com fraca positividade para CD20 e CD11c (HALLEK *et al.*, 2008; MARTI *et al.*, 2005). Ainda que a LLC e o linfoma linfocítico de pequenas células B maduras sejam classificados como entidades similares, o termo linfoma linfocítico de pequenas células B maduras é usado para indicar infiltração em nódulos linfáticos, baço e outros órgãos associados com uma contagem de linfócitos B circulantes que não exceda  $5 \times 10^9/\text{L}$  (HALLEK *et al.*, 2008).

Existe uma condição chamada de Linfocitose Monoclonal de Células B que é definida pela presença de população de células B monoclonais no sangue periférico em uma concentração menor que 5000 linfócitos B/L, sem sinais ou sintomas de um distúrbio linfoproliferativo. Em cerca de 75% dos casos, o imunofenótipo é sobreponível ao da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). A Linfocitose Monoclonal de Células B é identificada durante a investigação clínica da linfocitose e esta condição acarreta um risco de progressão para LLC de 1-2% ao ano, necessitando monitoramento clínico ao longo do tempo (ANGELILLO *et al.*, 2018; CRIADO *et al.*, 2018).

## **2.4 Citometria de fluxo no diagnóstico de LLC**

O diagnóstico de LLC é baseado na característica morfológica e imunofenotípica das células B no sangue periférico. (YEE; O'BRIEN, 206; DUARTE; SALES, 2013)

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma técnica que identifica as características fenotípicas das células através da utilização de anticorpos monoclonais conjugados a fluorocromos. O fenótipo típico mostra expressão do antígeno de linhagem B: CD19 com co-expressão de CD5, um antígeno de linhagem T, juntamente com CD23. A presença do CD200 e baixa expressão do CD20, CD22, CD43, CD79b, imunoglobulina IgM/IgD de superfície auxiliam no diagnóstico de LLC. (DUARTE; SALES, 2013)

Em 1994, Matutes propôs um Sistema de escore baseado na avaliação de cinco parâmetros: CD5, CD23, FMC7, intensidade das cadeias kappa/lambda e CD22/CD79b. O escore para LLC-B deveria estar entre 5 (casos de LLC típicos) a 3 (menos típicos). Escores 0 a 2 excluem o diagnóstico de LLC. (MATUTES *et al.*, 1994)

Recentemente, o grupo EuroFlow desenvolveu um painel completo de anticorpos para chegar ao diagnóstico das diferentes categorias definidas pela OMS e ainda melhorar a identificação de entidades sobrepostas (VAN DONGEN *et al.*, 2012). Nesse painel, os marcadores incluem todos os estudados por Matutes com exceção do FMC7 e CD22, e incorpora outros como CD43, CD81, CD38, CD20 e CD200. (MATUTES *et al.*, 2010)

Dificuldades aparecem quando surgem imunofenótipos não-característicos. Casos especiais seriam aqueles incluindo ausência de expressão de CD5 e CD23, ou mostrando grande positividade para CD20, CD22, CD79b ou cadeias leves. A imunofenotipagem tem a capacidade de excluir outras desordens linfoproliferativas, especificamente aquelas com diferentes prognósticos e tratamentos, como o linfoma de células do manto e a leucemia de células pilosas (MATUTES *et al.*, 2010). Raros casos de leucemia de células pilosas podem expressar CD5, mas usualmente não há problema em diferenciar essas duas entidades (MATUTES *et al.*, 1994). Entretanto, alguns casos de linfoma de células do manto podem ser particularmente difíceis de serem diferenciados de LLC-B atípica. De acordo com o EuroFlow, os marcadores mais informativos para diferenciar LLC-B de linfoma de células do manto são CD23, CD38, CD20, sIgM, CD79b e FMC7 (VAN DONGEN *et al.*, 2012).

De maneira geral, a imunofenotipagem é suficientemente informativa para diferenciar LLC-B de Linfoma folicular não-Hodgkin, mesmo em casos de CD10 negativos (Tabelas 2 e 3). Por outro lado, é menos informativo no reconhecimento de leucemia pró-linfocítica secundária à LLC ou desenvolvimento de Síndrome de Richter. Para outras desordens linfoproliferativas de células B, o EuroFlow recomenda o estudo de um amplo número de marcadores. (VAN DONGEN *et al.*, 2012)



**Tabela 2** -Diagnóstico diferencial entre LLC e outras leucemias de células B

Imunofenótipo	LLC	LPL	LCP
Score LLC	3–5	0–2	0
CD5+	++	-/+	Negativo
CD23+	++	-/+	Negativo
Smlg	Fraco	Forte	Forte
FMC7+	-/+	++	++
CD79b	Fraco	Forte	Moderado
Ciclina D1	Não	Não	Sim (fraco)

Abreviações: LLC: leucemia linfocítica crônica; LPL: leucemia pró-linfocítica; LCP: leucemia de células pilosas. (-): negativo ou positivo em menos de 10% dos casos; (-/+): positivo em 10 a 25% dos casos; (+) positivo em 25 a 75% dos casos; (++) positivo em mais de 75% dos casos.

Fonte: Adaptado de Matutes *et al.* (2010).

**Tabela 3** -Diagnóstico diferencial entre LLC e outros linfomas de células B em fase leucêmica

Imunofenótipo	LLC	LCM	LMZS	LF
CLL scores	3–5	1-2	0-2	0–1
CD5+	++	++	+	Negativo
CD23+	++	-/+	-/+	-/+
Smlg	Fraco	Forte	Forte	Forte
FMC7+	-/+	++	++	++
CD79b	Fraco	Forte	Forte	Forte
Cyclin D1	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo

Abreviações: LLC: leucemia linfocítica crônica; LCM: linfoma de célula do manto; LMZS: linfoma de zona marginal esplênica; LF: linfoma folicular. (-): negativo ou positivo em menos de 10% dos casos; (-/+): positivo em 10 a 25% dos casos; (+) positivo em 25 a 75% dos casos; (++) positivo em mais de 75% dos casos.

Fonte: Adaptado de Matutes *et al.* (2010).

## 2.5 Estadiamento e tratamento

O desenvolvimento de sistemas de estadiamento e a descoberta de outros fatores prognósticos permitiu a identificação de subtipos de pacientes com diferentes desfechos, variando a expectativa de vida do paciente de normal a muito baixa. Dois sistemas amplamente aceitos para estadiamento, usados tanto para ensaios clínicos

como para suporte ao paciente, são os sistemas Binet e Rai modificado (Tabelas 4 e 5). Esses sistemas de estadiamento são relativamente simples, baseados somente no exame físico e em exames laboratoriais padrão. (RAI *et al.*, 1975; BINET *et al.*, 1981)

**Tabela 4-** Sistema de Classificação de Rai Modificado para LLC

Estágio (Rai)	Descrição	Risco (Rai modificado)	Sobrevivência mediana (anos)
0	Linfocitose no sangue (>5.100/l) e medular isolada sem adenopatia e esplenomegalia	Baixo	11,7
I	Linfocitose + linfadenopatia	Intermediário	8,3
II	Linfocitose + esplenomegalia e/ou hepatomegalia	Intermediário	5,8
III	Linfocitose + Hb<11g/dL	Alto	2,0-4,0
IV	Linfocitose + plaquetas <100x10 <sup>3</sup> /μL	Alto	2,0-4,0

Fonte: Adaptado de Rai *et al.* (1975).

**Tabela 5-** Sistema de Classificação Binet para LLC

Estágio	Descrição	Sobrevivência mediana
A	Linfocitose, taxa de hemoglobina > 10,0 g/l e plaquetas > 100.000/mm <sup>3</sup> , <u>menos</u> de três linfonodos acometidos.	> 10
B	Linfocitose, taxa de hemoglobina > 10,0 g/l e plaquetas > 100.000/mm <sup>3</sup> , <u>mais</u> de três linfonodos acometidos.	> 5
C	Linfocitose, taxa de hemoglobina < 10,0 g/l ou plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> , qualquer que seja o número de linfonodos acometidos.	2,0-4,0

Fonte: Adaptado de Binet *et al.* (1981).

Os sistemas de estadiamento clínico Rai e Binet estratificam os portadores de LLC em três grupos de risco: baixo (Rai 0, Binet A), intermediário (Rai I/II, Binet B) e alto (Rai III/IV, Binet C) que apresentam uma mediana de sobrevida estimada em >10 anos, 5-7 anos e 1-3 anos, respectivamente. (FARIAS *et al.*, 2000)

A partir dos sistemas de estadiamento, com avanço da descoberta de fatores prognósticos e aparecimento de terapias mais efetivas, renovou-se o interesse no tratamento da LLC. Atualmente, a terapia da LLC é baseada no uso de análogos de purina, sozinhos ou em combinação com outros agentes, incluindo anticorpos

monoclonais (MONTSERRAT, 2005). Essa estratégia permitiu uma importante melhora na remissão completa da doença, de menos de 10% com tratamento apenas como clorambucil para 60 a 70% com alguns regimes ainda em estudos. (BYRD *et al.*, 2003; KEATING *et al.*, 2005)

A decisão de tratar a LLC é baseada no estadiamento, na presença de sintomas e na atividade da doença. Na prática geral, pacientes com doença em estágio inicial assintomático ou baixo risco (Rai 0, Binet A), devem ser monitorados sem terapia, a menos que tenham evidências de progressão da doença ou sintomas relacionados com a doença. Pacientes com risco intermediário (estágios I e II) e doença de alto risco (estádios III e IV) de acordo com a classificação Rai e estágios B e C de acordo com Binet, geralmente se beneficiam do início do tratamento. Alguns desses pacientes (em particular, Rai de risco intermediário ou estágio de Binet B) podem ser monitorados sem terapia até que tenham evidências de progressão ou doença sintomática. (HALLEK *et al.*, 2018; STRATI; JAIN, 2018)

Além disso, o *status fito* paciente e as comorbidades devem ser consideradas nas decisões de tratamento para determinar se a agressividade dos diferentes tratamentos pode ser tolerada. (CRAMER; KALLEK, 2011; STRATI; JAIN, 2018).

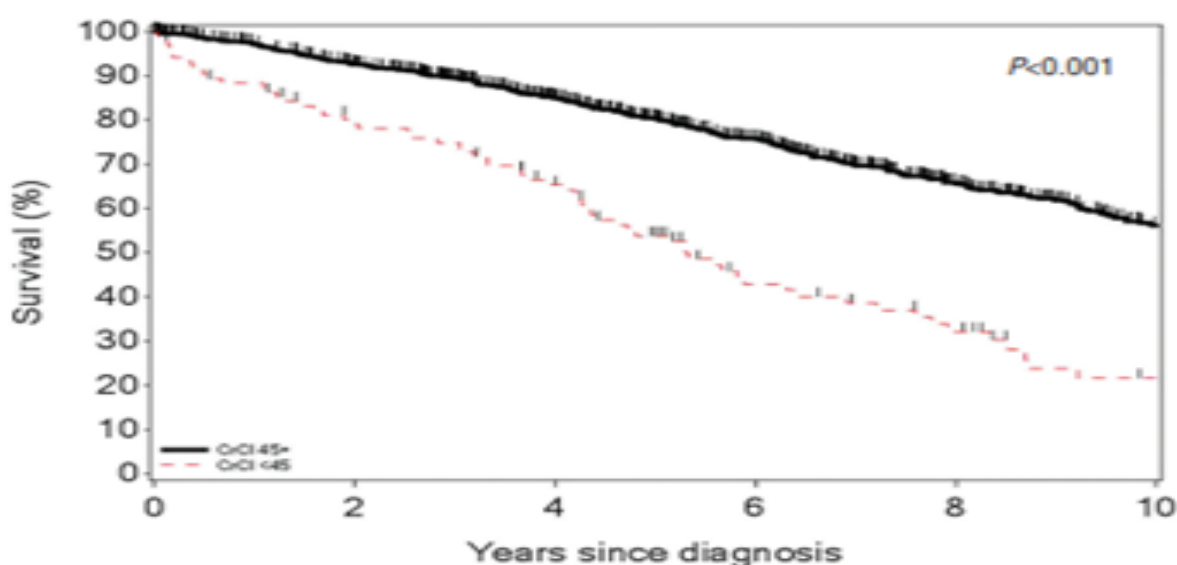
## 2.6 Prognóstico

A sobrevida global em 5 anos em pacientes com LLC, pelos recentes estudos, é de cerca de 80% (ROBAK, 2014). Estudo publicado na revista *Journal of Hematology & Oncology* em 2016 descreve a estimativa de sobrevida global, em pacientes com LLC, em 5 e 10 anos de 80,2 e 59,5%, respectivamente, na Alemanha e 82,4 e 64,7%, respectivamente, nos EUA. (PULTE *et al.*, 2016)

Os estadiamentos de Rai e Binet ajudam a estratificar os pacientes de acordo ao risco de doença, no entanto, há um grande número de biomarcadores que podem fornecer informações prognósticas adicionais. Os parâmetros prognósticos mais relevantes são: status da mutação no gene da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV), dosagem de Beta2-microglobulina no soro, a presença de del (17p), mutações do TP53, bem como avaliação do ZAP-70 e CD38 na citometria de fluxo. (HALLEK *et al.*, 2018)

Como já ressaltado, a leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença de idosos, com mediana de idade ao diagnóstico variando entre 67 e 72 anos. Como consequência, há muitos pacientes com comorbidades, incluindo injúria renal. Estudos recentes têm avaliado o impacto da função renal no prognóstico e sobrevida global de pacientes com LLC. Pacientes com alteração da função renal apresentam menor sobrevida do que os pacientes com função renal preservada. Está sendo estudada a possibilidade de que a função renal possa ser um fator de risco independente para desfechos em pacientes com LLC. (GOEDE *et al.*, 2014; STRATI *et al.*, 2015)

Um estudo recente demonstra que a TFG abaixo de 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> tem pior desfecho em sobrevida, conforme visto na Figura 1. ( STRATI *et al.* 2017).



**Figura 1 - Sobrevida global para insuficiência renal**

Fonte: Strati, *et al.* (2017).

Na avaliação prognóstica, atualmente o uso de Doença Residual Mínima (DRM) tem sido cada vez mais empregado. Na LLC, a DRM pode ser medida por citometria de fluxo ou reação em cadeia da polimerase e seu uso está se tornando cada vez maior devido aos dramáticos avanços terapêuticos no manejo dessa doença. Como a diminuição do DRM após a imunoterapia está associada a melhora na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, a medida da DRM é agora recomendada como um marcador de resposta e auxílio na avaliação prognóstica. (GAUTHIER *et al.*, 2018).

Alguns investigadores sugerem que exista uma maior incidência de segunda neoplasia em pacientes acometidos pela LLC. Esse dado é mais fidedigno nos pacientes com mutação do TP53 e deleção 17p. Nos demais casos, ainda não está bem estabelecido se realmente há uma maior incidência de segunda neoplasia e se essa possível correlação esteja relacionada diretamente com a própria LLC ou possa ter influência dos tratamentos realizados, especialmente esquemas com fludarabina e/ou clorambucil. (REDA *et al.*, 2015; MOLLICA, 2005)

## **2.7 Avaliação global do paciente, *performance status* e comorbidades na decisão terapêutica**

A população de pacientes com leucemia linfocítica crônica é idosa, com idade mediana ao diagnóstico de 70 anos. Até há pouco tempo atrás, os pacientes idosos eram sub-representados em ensaios clínicos e o tratamento nessa população acabava sendo postergado devido à idade e às comorbidades apresentadas, sem haver uma avaliação adequada dos doentes que se beneficiam ou não de tratamentos precoces ou mais agressivos. (ANGELILILO *et al.*, 2018)

Nos últimos anos, entretanto, a avaliação global do paciente, principalmente nos idosos, tem sido muito explorada e utilizada em ensaios clínicos e na prática médica. Pacientes com a mesma idade podem ter expectativas de vida diferentes e esta informação é crucial na tomada de decisões. (SHANAFELT, 2013)

Um estudo da Clínica Mayo com 373 pacientes com LLC constatou que 89% dos pacientes recém-diagnosticados tinham pelo menos uma comorbidade e em 46%, pelo menos uma era comorbidade considerada significativa (pulmonar, cardíaca, segunda neoplasia) (THURMES *et al.*, 2008). Há vários métodos para avaliar comorbidades, sendo a escala CIRS (Cumulative Index Rating Scale) a mais utilizada. Esta escala avalia 13 sistemas e pontua cada um (de zero a 4) conforme a gravidade das condições clínicas acometidas. É uma ferramenta confiável para avaliação global e de comorbidades em idosos com neoplasias (SHANAFELT, 2013; MILLER; TOWERS, 1991; SALVI *et al.*, 2008). A escala *G8 screening tool* é uma nova escala adaptada para pacientes com câncer com mais de 70 anos, ao ser utilizada em pacientes com neoplasias hematológicas possui sensibilidade de 89% e especificidade de 100% para avaliação funcional (VELGHE *et al.*, 2014; BUSKE;

HUTCHINGS, 2017). A mobilidade e o status nutricional, avaliados na G8, são os fatores preditores de piores desfechos. (HAMAKER; MITROVIC; STAUDER, 2014)

Estudos recentes têm demonstrado que a toxicidade à quimioterapia, em pacientes idosos, se correlaciona com a função renal. Quimioterápicos como a fludarabina, utilizada em esquemas de primeira linha para tratamento da LLC, sabidamente tem metabolismo renal e a toxicidade a droga costuma ser mais frequente e mais grave em pacientes com disfunção renal. Há piora do prognóstico de pacientes com LLC com disfunção renal e que recebem esquemas com fludarabina (STRUGOV; STADNIK; VIRTS, 2018). Um estudo americano de 2002 concluiu que a idade não é o único fator preditor de maior toxicidade a fludarabina. Taxa de filtração glomerular menor que 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, calculada pelo método CG, se mostrou fator preditivo de maior toxicidade hematológica em pacientes que usaram fludarabina. (MARTELL *et al.*, 2002; HALLEK *et al.*, 2010)

Existem diversos métodos para estimar a taxa de filtração glomerular. Apesar de ser o mais utilizado nos estudos com quimioterápicos, o método de Cockcroft-Gault (CG) é fortemente influenciado pela idade e perde precisão em pacientes idosos. Os métodos de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) e CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) são os mais fidedignos para estimar a taxa de filtração glomerular em pacientes acima de 18 anos. O método CKD-EPI e MDRD utilizam a idade, sexo, raça e creatinina sérica para calcular a TFG. O CKD-EPI é mais acurado para clearance de creatinina acima de 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e é validado para todas as raças, podendo ser usado no contexto do transplante renal. Já o outro método, MDRD, é limitado para obesos, transplantados renais e para pacientes não-brancos. (MOLICA; SEX, 2006; LEVEY *et al.*, 2009; WHITE *et al.*, 2005)

No entanto, nenhum desses métodos foi validado em uma grande população de idosos, levando à seguinte pergunta: Qual o melhor método, aplicável na prática clínica, para avaliar a função renal em idosos? A dosagem de creatinina sérica é uma medida pouco sensível para avaliar a função renal em idosos. De todos os métodos, as equações de MDRD e CKD-EPI produziram os melhores resultados para correlação com o padrão ouro e sensibilidade e especificidade. Com base nos estudos disponíveis, não é possível dizer qual destas duas fórmulas é melhor para avaliar a função renal em pessoas com 65 anos ou mais. (POTTELBERGH *et al.*, 2010)

Considerando a importância de avaliar a aptidão e fragilidade em pacientes com LLC, o International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) lançou recentemente uma iniciativa mundial para trazer maior consistência a esta avaliação (SHANAFELT, 2013). Parâmetros como o *performance status*, a função renal e o número bem como gravidade das comorbidades, juntamente com o julgamento clínico, devem ser usados para orientar o processo de tomada de decisão em relação à intensidade do tratamento. (STRUGOV; STADNIK; VIRTS, 2018)

A decisão sobre a funcionalidade do paciente geralmente considera a idade, pontuação na escala do CIRS, cálculo do clearance de creatinina estimado (abaixo de 70mL/min/1.73m<sup>2</sup> sendo considerado como perda de função renal) e *performance status* avaliado pela escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). (STRUGOV; STADNIK; VIRTS, 2018)

A partir desses dados pode-se classificar o paciente em *fit*, *unfit* ou *frail* e avaliar a melhor opção terapêutica. O termo *fit* é utilizado para definir o paciente que tem bom *performance* clínico, comorbidades controladas ou ausentes e que está apto a realizar esquemas de tratamento mais intensivos. O termo *unfit* refere-se ao paciente com comorbidades mais significativas e com *performance* clínico razoável, mas não está apto a esquemas mais intenso. Já o termo *frail* faz menção aos pacientes mais debilitados e frágeis que não possuem condições para tratamento quimioterápico (YSEBAERT; FEUGIER; MICHALLET, 2015). Não existe ainda um método padrão para definir o status *fit* dos pacientes. O NCCN (National Comprehensive Cancer Network) considera para essa avaliação a idade, escores como CIRS e CCI (Charlson Comorbidity Index) e ECOG. (RAI, 2015)

Em pacientes jovens e/ou *fit* sem mutação ou deleção do TP53, o ideal é atingir remissão completa e longa sobrevida com uso de imunoquimioterapia. A combinação de ciclofosfamida, fludarabina e rituximabe (FCR) é o esquema de primeira linha. Em pacientes *fit* e idosos (maiores de 70 anos), FCR mostrou estar associada a maior taxa de infecções graves quando comparada com a bendamustina mais rituximabe (BR). Portanto, nesse grupo de pacientes, a terapia com BR pode ser considerada. Em pacientes com comorbidade relevante, geralmente mais idosos e sem deleção 17p ou mutação TP53, a combinação de clorambucil mais um anticorpo anti-CD20 (rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab) prolonga a sobrevida livre de progressão (PFS). (RAI, 2015; EICHHORST; ROBAK, 2015; 2017)

Pacientes com deleção 17p e/ou mutação TP53 têm prognóstico desfavorável mesmo após a terapia com FCR. Portanto, recomenda-se que esses pacientes sejam tratados em primeira linha com novas drogas como ibrutinib e idelalisib. (EICHHORST; ROBAK, 2015; 2017)

Em pacientes recaídos ou refratários, pode-se repetir a primeira linha se tiver havido resposta previamente e se a recaída for após 24 a 36 meses. Se a recaída ocorrer dentro de 24 a 36 meses após a quimioimunoterapia ou se a doença não respondeu a primeira linha de terapia, o regime terapêutico deve ser alterado. (EICHHORST; ROBAK, 2015; 2017)

As opções de segunda linha são ibrutinibe, idelalisib, venetoclax, alemtuzumabe, obinutuzumabe ou lenalinomida, em diferentes combinações. (RAI, 2015; EICHHORST; ROBAK, 2015; 2017)

As opções de tratamento para LLC podem ser vistas na Figura 2.

CLL first line treatment			
Stage	Fitness	del(17p) p53mut	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Go go	No	FCR (BR above 65 years?)
		Yes	Ibrutinib, Idelalisib+Rituximab (Allogeneic SCT)
	Slow go	No	Chlorambucil + Obinutuzumab (GA-101) or + Rituximab or + Ofatumumab or Ibrutinib
		Yes	Ibrutinib, Alemtuzumab, HD Rituximab or Ofatumumab

CLL second line treatment		
Response to 1L Therapy	Fitness	Therapy
Refractory or progress within 3 years	Go go	Change therapy to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, FA, FCR (after BR), Venetoclax, A-Dex, Lenalidomide (+ R), BR (after FCR). Discuss consolidation with allogeneic SCT.
	Slow go	Change therapy to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax, A, FCR-lite, BR, Lenalidomide (+R), Ofatumumab, HD R
Progress after 3 years	All	Repeat first-line therapy

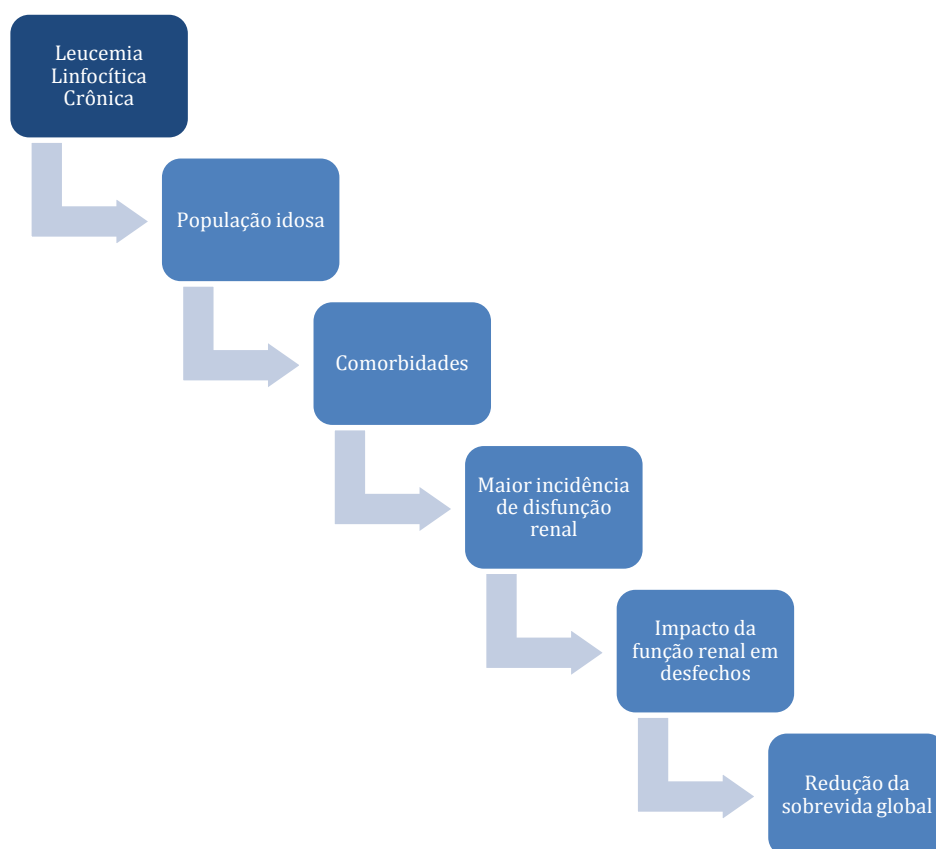
**Figura 2** - Algoritmo de tratamento para LLC em primeira linha e para recaídos/refratários  
Fonte: Conforme Hallek *et al.* (2017).

Além de avaliar a funcionalidade e comorbidades de um paciente, existem outros fatores que devem ser considerados na avaliação de metas para a terapia, tais como a idade do paciente, rede de apoio, disponibilidade e capacidade para viajar,



para receber cuidados, acesso a atendimento médico de urgência e distância até o centro de tratamento. Pacientes que moram longe do local de assistência hematológica se beneficiam de usar medicamentos orais, por exemplo. Ainda existem poucos estudos e dados na literatura sobre avaliação social e econômica dos pacientes oncológicos. (VAN DER JAGT *et al.*, 2012)

### 3. MARCO CONCEITUAL



**Figura 3** - Marco conceitual

#### 4. JUSTIFICATIVA

A população de pacientes com LLC é bastante heterogênea, havendo pacientes assintomáticos sem tratamento até pacientes transformados para linfoma de alto grau necessitando quimioterapia de altas doses. Torna-se cada vez mais interesse haver uma detalhada descrição desses pacientes para melhor avaliação individual e de tomada de decisão terapêutica. A taxa de filtração glomerular tem importância prognóstica na LLC. A avaliação da função renal por diferentes métodos vem sendo cada vez mais estudada, sendo os métodos chamados CKD-EPI e MDRD, os mais utilizados por nefrologistas. Porém, estudos clínicos e na prática diária continuamos utilizando método CG para estimar a TFG. A avaliação do impacto da função renal em desfechos em pacientes com LLC tem se tornado cada vez mais relevante e na prática clínica atual.

A partir do conceito descrito acima, julgamos válida a proposta de revisão dos pacientes com LLC e melhor caracterização do impacto da função renal na sobrevida dessa população de pacientes em nosso serviço hospitalar, a fim de traçarmos o perfil desses pacientes e assim proporcionar um atendimento mais personalizado.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo geral**

Avaliar o impacto da função renal na sobrevida global dos pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em acompanhamento no ambulatório de hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

### **5.2 Objetivos específicos**

- Descrever a população de pacientes com LLC do ambulatório do HCPA em aspectos clínicos e laboratoriais;
- Avaliar o impacto da idade, estadiamento, ECOG e CIRS na sobrevida global de pacientes com LLC.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANGELILLO, F. *et al.* Monoclonal b-cell lymphocytosis: does the elderly patient need a specialistic approach? **European Journal of Internal Medicine**, p. S0953-6205(18)30367-4, Sep. 2018.
- BINET, J. L. *et al.* A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. **Cancer**, v. 48, n. 1, p. 198-206, 1981.
- BINET, J. L. *et al.* Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, v. 107, n. 3, p. 859-861, 2006.
- BUSKE, C.; HUTCHINGS, M. ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. **Annals of Oncology**, v. 28, p. 2633-2651, 2017.
- BYRD, J. C. *et al.* Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). **Blood**, v. 101, n. 1, p. 6-14, 2003.
- CAMPO, E. *et al.* The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5019-5032, 2011.
- CLL' TRIALS COLABORATIVE GROUP, Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 10, p. 861-868, 1999.
- CRAMER, P.; HALLEK, M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? **Nature Review Clinical Oncology**, v. 8, n. 1, p. 38-47, 2011.
- CRIADO, I. *et al.* Residual normal B-cell profiles in monoclonal B-cell lymphocytosis versus chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia**, p. 1038/s41375-018-0164-3, June 2018.
- DUARTE, A.; SALES, M.; VASCONCELOS, D. **Citometria de fluxo: aplicações no laboratório clínico e de pesquisa**. São Paulo: Atheneu, 2013.
- EICHORST, B.; ROBAK, T. Chronic lymphocytic leukemia: e update published online 27 June 2017. **Annals of Oncology**, v. 28, suppl. 4, p. iv149-iv152, 2017.
- EICHORST, B.; ROBAK, T. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 26, suppl. 5, p. v74-v84, 2015.
- EXTERMANN, M. *et al.* Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 16, n. 4, p. 1582-1587, 1998.
- FARIA, J. R. de *et al.* Prognosis related to staging systems for chronic lymphocytic leukemia. **São Paulo Medical Journal**, v. 118, n. 4, p. 83-88, 2000.

GAUTHIER, M. *et al.* Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia: a still current issue in 2018. **Bull Cancer**, v. 105, n. 11, p. 1042-1051 Nov. 2018.

GHIA, P.; HALLEK, M. Management of chronic lymphocytic leukemia. **Haematologica**, v. 99, n. 6, p. 965-972, 2014.

GOEDE, V. *et al.* Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. **Haematologica**, v. 99, n. 6, p. 1095-1100, 2014.

HALLEK, M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. **American Journal of Hematology**, v. 90, n. 5, p. 446-460, 2015.

HALLEK, M. *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. **Lancet**, v. 376, n. 9747, p. 1164-1174, 2010.

HALLEK, M. *et al.* Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risks stratification, and treatment. **American Journal of Hematology**, v. 92, p. 946-965, 2017.

HALLEK, M. *et al.* CLL guideline for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood**, v. 25, p. 2745-2131, 2018.

HALLEK, M. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. **Blood**, v. 111, n. 12, p. 5446-5456, 2008.

HAMAKER, M. E.; MITROVIC, M.; STAUDER, R. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. **Annals of Hematology**, v. 93, n. 6, p. 1031-1040, 2014.

KEATING, M. J. *et al.* Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. **Journal Clinical Oncology**, v. 23, n. 18, p. 4079-4088, 2005.

LEVEY, A. S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals Internal Medicine**. v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

MARTELL, R. E. *et al.* Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 50, n. 1, p. 37-45, 2002.

MARTI, G. E. *et al.* Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. **British Journal of Haematology**, v. 130, n. 3, p. 325-332, 2005.

MATUTES, E. *et al.* Diagnostic issues in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). **Best Practice & Research: Clinical Haematology**, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2010.

MATUTES, E. *et al.* The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. **Leukemia**, v. 8, n. 10, p. 1640-1645, 1994a.

MATUTES, E. *et al.* The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL): proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. **Leukemia Lymphoma**, v. 14, Suppl 1, p. 57-61, 1994b.

MATUTES, E.; POLLIACK, A. Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. **Review in Clinical and Experimental Hematology**, v. 4, n. 1, p. 22-47, 2000.

MILLER, M. D.; TOWERS, A. **A manual of guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)**. Pittsburg: University of Pittsburg, 1991.

MOLICA, S. Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. **Leukemia Lymphoma**, v. 47, n. 8, p. 1477-1480, 2006.

MOLLICA, S. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies. **Leukemia Lymphoma**, v. 46, n. 1, p. 49-54, Jan. 2005.

MONTSERRAT, E. Treatment of chronic lymphocytic leukemia: achieving minimal residual disease-negative status as a goal. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 13, p. 2884-2885, 2005.

PARIKL, S. A. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. **Blood Cancer Journal**, v. 8, n. 10, p. 93, Oct. 2018.

POTTELBERGH, G. *et al.* Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. **Age and Ageing**, v. 39, p. 542-548, 2010.

PULTE, D. *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**, v. 9, p. 28, 2016.

RAI, K. R. *et al.* Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, v. 46, n. 2, p. 219-234, 1975.

RAI, K. R. Therapeutic potential of new B cell-targeted agents in the treatment of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. **Journal of Hematology & Oncol**, v. 8, n. 1, p. 85, 2015.

REDA, G. *et al.* Secondary malignancies in chronic lymphocytic leukemia: a single centre retrospective analysis of 514 cases. **Blood**, v. 126, p. 5279, 2015.

REDAELLI, A. *et al.* The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. **European Journal of Cancer Care**, v. 13, n. 3, p. 279-287, 2004.

ROBAK, T. Staging and prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: current status. **Journal of Leukemia**, v. 2, p. 5, 2014.

ROZMAN, C. E. Montserrat, Chronic Lymphocytic Leukemia. **The New England Journal Medicine**, v. 333, n. 16, p. 1052-1057, 1995.

SALVI, F. *et al.* A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 10, p. 1926-1931, 2008.

SHANNAFELT, T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. Hematology **American Society of Hematology Education Program**, v. 2013, p. 158-167, 2013.

SMOLEJ, L. Therapeutic approach to patients with chronic lymphocytic leukemia and significant comorbid conditions. **Current Cancer Drug Targets**, v. 10, p. 2174, 2016.

STRATI, P. *et al.* Disease progression and complications are the main cause of death in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) independent of age and comorbidities at diagnosis. **Blood**, v. 126, n. 23, p. 5265, 2015.

STRATI, P. *et al.* Renal insufficiency is an independent prognostic factor in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Haematologica**, v. 102, p. e25, 2017.

STRATI, P.; JAIN, N. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. **Mayo Clinic**, v. 93, n. 5, p. 651-664, 2018.

STRUGOV, V.; STADNIK, E.; VIRTS, Y. Impact of age and comorbidities on the efficacy of FC and FCR regimens in chronic lymphocytic leukemia. **Annals Hematology**, v. 97, n. 11, p. 2153-2161, 2018.

THURMES, P. *et al.* Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia Lymphoma**, v. 49, n. 1, p. 49-56, 2008.

VAN DER JAGT, R. *et al.* A Canadian perspective on bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. **Current Oncology**, v. 19, n. 3, p. 160-168, 2012.

VAN DONGEN, J. J. *et al.* EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. **Leukemia**, v. 26, n. 9, p. 1908-1975, 2012.

VELGHE, A. *et al.* Validation of the G8 screening tool in older patients with aggressive haematological malignancies. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 18, n. 6, p. 645-648, 2014.

WHITE, C. *et al.* Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, p. 3763-3770, 2005.

YEE, K. W.; O'BRIEN, S. M. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 81, n. 8, p. 1105-1129, 2006.



YSEBAERT, L.; FEUGIER, P.; MICHALLET, A. S. Management of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of targeted therapies. **Current Opinion in Oncology**, v. 27, n. 5, p. 365-370, 2015.

## 7. ARTIGO: THE IMPACT OF RENAL FUNCTION IN THE OVERALL SURVIVAL IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS

### THE IMPACT OF RENAL FUNCTION IN THE OVERALL SURVIVAL IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS

Tahiane de Brum Soares<sup>1,2</sup>, Laura Maria Fogliatto<sup>1</sup>, Tito Emilio Vanelli Costa<sup>3</sup>, Gueverson Rocha<sup>1</sup>, Kamila Castro Grokoski<sup>1,4</sup>, Lucia Silla<sup>1,2</sup>

1. Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Grupo de Pesquisa Clínica em Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

3. Serviço de Hematologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

4. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

#### Abstract

**Introduction:** Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is the most common leukemia in adults and in the elderly, especially over 60 years. Elderly patients usually have multiple comorbidities, renal dysfunction is one of the most prevalent. Because of this feature, new evidences has shown that renal function has a prognostic impact on the outcomes of these patients.

**Methods:** A retrospective observational study was performed and included the analysis of CLL' patients diagnosed at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, between 2000 and 2015. Demographic, clinical and laboratory data were extracted from medical recorders, and relationship between overall survival (OS) and renal function was assessed.

**Results:** A total of 219 patients were included. The majority of patients (58%) were male. The median age at diagnosis was 66 years. The renal function at the diagnosis indicate the median creatinine level was 0.98 mg/dL, containing 79,6% of patients with normal creatinine value. In the evaluation of the glomerular filtration rate (GFR), 56.4% presented values  $>70$  mL/min /1.73m<sup>2</sup> through CKD-EPI and 57.4% by MDRD. Of the 219 patients, 128 (58.4%) were classified as intermediate or high risk in staging. One hundred and six patients (48.4%) required treatment and 107 (48.9%) died during follow-up. OS was 60% in 5 years and 50% in 10 years. Analyzing the factors that could be affect the OS in 5 years, it was observed that abnormal creatinine (75% x 50%) and GFR  $<70$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (70% x 50% in 5 years) by MDRD had a negative impact on OS, with  $p=0.034$  and  $p <0.01$ , respectively. In addition, age  $\geq 65$  years (67%

x 50% over 5 years) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  (65% x 37% in 5 years) significantly reduced OS, with  $p=0.03$  and  $p < 0.01$ , respectively. Conclusion: The OS, at 5 years, in this population was 60%, lower than the one described in the literature (70%). Renal function had a significant impact on OS as well as age and ECOG. Adequate evaluation of renal function through creatinine and GFR estimation at diagnosis could help in the prognostic stratification of CLL' patients.

## Introduction

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is the most common type of leukemia in western countries, corresponding a 22% to 30% of all adult leukemia, it's more common in the elderly population<sup>1</sup>. The CLL is characterized by clonal proliferation of B lymphocytes.<sup>1</sup> The diagnosis of CLL is based on the morphological and immunophenotypic characteristic of peripheral blood lymphocytes.<sup>2-3</sup>

The classic disease staging systems, Rai and Binet, are based on clinical aspects and peripheral blood cells counts values.<sup>4-5</sup> The selected treatment is based on staging, symptoms and activity of disease. In general, patients with asymptomatic early stage disease (Rai 0, Binet A) should only be monitored. Patients with intermediate risk (stages I and II) and high risk disease (stages III and IV), according to Rai classification and stages B and C according to Binet, generally benefit from the initiation of treatment, especially the high-risk group.<sup>6-7</sup> Patient performance status and comorbidities should be considered in treatment decisions.<sup>7-8</sup>

The overall assessment of the patient, especially in the elderly, has been explored, which has allowed changes in the paradigms regarding to the indication of treatment, as well impacting on the OS results.<sup>[9][10]</sup> A GFR of  $\leq 70$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, through CG score (Crockcoft Gault) is a predictor of greater haematological toxicity and higher mortality in patients who used fludarabine.<sup>11-12</sup> There are several methods to estimate the GFR, CG being the most used in the studies, although it is not the most recommended by experts to estimate glomerular filtration. Other possibilities are The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) methods, because they are more reliable for estimating the GFR. However, most clinical studies continues to use CG.<sup>13-15</sup>

The International Workshop on LLC (IWCLL) consider some aspects to determine functionality for these patients, such as the age, the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), calculation of estimated creatinine clearance (below

70mL/min/1.73m<sup>2</sup> being considered as renal dysfunction) and performance status evaluated by the ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) scale. From these data the patient can be classified into fit, unfit and frail and the physician can evaluate the best therapeutic option.<sup>16</sup>

Based on evidences that renal function has an impact on therapy toxicity, we decided to evaluate in our population of CLL patients the impact in OS of renal function as measured by creatinine and GFR, utilizing different methodologies.

## Methods

A retrospective observational study was performed with medical records of CLL patients from the Hospital de Clínicas of Porto Alegre between 2000 and 2015. Of the 225 medical records analyzed, 6 were excluded from the analysis because they presented more than 50% of missing data. Therefore, 219 patients were included in the study, excluding the losses.

Medical records were analysed for demographic data (age, sex, death) and laboratory results (haemoglobin, leukocytes, lymphocytes, platelets, LDH, B2-microglobulin, gamma globulin, and creatinine). The clinical variables were staging, according to the Rai and Binet, ECOG performance status, and use of High Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) score, as well as the presence of autoimmune manifestations (considered only autoimmune haemolytic anaemia, immune thrombocytopenia and Evans Syndrome). In addition, it was evaluated the presence of hypogammaglobulinemia (Gamma globulin  $\leq 0.65$ g/dL, according to the reference value from the local laboratory), second neoplasm, transformation to high-grade lymphoma, presence of a major infection (infections that resulted in hospitalization or death, related or not related to treatment), need for treatment, evaluation of overall survival and overall survival for some variables: age, staging, ECOG, renal function by creatinine, MDRD and CKD-EPI.

We evaluated the renal function with creatinine and estimate glomerular filtration rate (GFR), utilizing CKD-EPI and MDRD. The CG method was not used because of the lack of weight data of patients. The creatinine was considered abnormal when above the laboratory reference value, 1.2mg/dL. The OS was analysed for normal and

abnormal creatinine and for patients with GFR above and below 70mL/min/1.73m<sup>3</sup> for both MDRD and CKD-EPI.

Data were analysed in the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 23. Variables were checked for their heterogeneity through the Shapiro-Wilk test. The results were described through the median, minimum, maximum and absolute and relative frequencies for the categorical variables. Categorical variables were compared using the Pearson chi-square test. Overall survival and stratified by other variables (age, staging, ECOG, CIRS) were estimated by the Kaplan-Meier method and the groups compared using the log-rank test. The correlation analysis between two variables was performed using the Spearman method. The results was considered statistically significant with  $p < 0.05$ . This study was approved by Ethic Committee (CAE 59941416000005327) and performed according to the Helsinki Declaration.

## Results

A total of 225 were selected, 6 were excluded because of incomplete records and 219 patients were included on analysis in the study. The majority of the patients were male 58% (127). Median age at diagnosis was 66 years (35 to 91 years), with 49.3% (108 patients) aged 65 years or less and 50.7% (111 patients) aged over 65 years. In the laboratory analysis at diagnosis, 46.6% (102 patients) had hypogammaglobulinemia, 79.9% (175 patients) had increased LDH (lactate dehydrogenase) and only 13.7% (30 patients) had elevated B2-microglobulin. Table 1 shows the absolute values for demographic and laboratory data.

In the evaluation of renal function at diagnosis, median creatinine was 0.98 mg/dL, and 79.2% (160 patients) had normal creatinine and 20.8% (42), abnormal creatinine. In the analysis of the Glomerular Filtration Rate (GFR) by the CKD-EPI method, 56.4% (114 patients) had GFR above 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and 57.4% (116) patients had GFR above 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup> by the MDRD method. TGF by CKD-EPI was positively correlated with MDRD with  $r: 0.97$ , according to Figure 1. The creatinine values at diagnosis were inversely correlated with CKD-EPI and MDRD with statistical results of  $r: -0.877$   $r: -0.893$ , respectively, both with  $p < 0.01$ , according to Figure 2.

The Figure 3 shows the distribution of patients according to the staging. Eighty-nine patients (40.6%) had Rai zero for staging at diagnosis.

In the assessment of performance status at diagnosis, 170 patients (77.6%) presented ECOG 0 or 1 and 49 (22.6%) had ECOG  $\geq$  2. For comorbidities using the CIRS method, 158 patients (72,1%) scored between 1-6 and 61 (27.9%) pointed CIRS > 6. The absolute values for CIRS is described in Table 1.

Twelve patients (5.5%) presented disease transformation to high-grade lymphoma. The median time to transformation was 27 months. Twenty-four patients (11%) developed second neoplasms, non-melanoma skin cancer and prostate adenocarcinoma were the most common subtypes, accounting for 50% of the cases. The median time to onset of the second neoplasm was 44.5 months. Twenty-two patients (10%) presented autoimmune manifestations and autoimmune haemolytic anaemia was most common subtype (54.5%). Fifty patients (22.8%) presented major infection during the course of the disease.

One hundred and six patients (48.4%) needed to start some type of chemotherapy treatment for CLL. During the study, 170 patients (48.9%) died and 19 patients did not completed the study. The main reasons for death are shown in Figure 4.

In the evaluation of the function in the last contact, the median creatinine was 1.33mg/dL, CKD-EPI of 64.56mL/min/1.73m<sup>2</sup> and MDRD of 73.33mL/min/1.73m<sup>2</sup>. In evaluate from the glomerular filtration rate (GFR) in the this moment, only 45.2% (99 patients) had GFR > 70mL/min/1.73 m<sup>2</sup> obtained by CKD-EPI and MDRD. The creatinine values were positively correlated ( $r = 0.267$ ,  $p < 0.01$ ) between them in the two moments of analysis, in the diagnosis and in the moment of the last contact, as well as the CKD-EPI and MDRD ( $r = 0.937$ ,  $p < 0.01$  and  $r = 0.469$ ,  $p < 0.01$ ), respectively.

In the survival evaluation, we found a global survival of 60% in 5 years and 50% in 10 years, according to Figure 5. OS according to renal function was assessed for creatinine and GFR using the CKD-EPI and MDRD method, according to Figures 6, 7 and 8, respectively. OS was also assessed for the following variables: age, Binet/Rai staging, ECOG and CIRS scale scores shown in Figure 9 and 10, respectively.

## Discussion

The median age in this studied was lower than compare to the literature and this finding may be related to the specific characteristic of the Brazilian population. On the other hand, there is a predominance of male patients, corroborated by demographic studies.<sup>13,18</sup>

Most patients had LDH altered at diagnosis and 46.6% had hypogammaglobulinemia at the moment of the diagnoses. Beta2-microglobulin is an independent prognostic factor for CLL.<sup>18-19</sup> One important limit for this study was the number of patients that had Beta2-microglobulin evaluation in diagnosis - only 39.2% (86).

Most patients (58.4%) had intermediate or high-risk staging at diagnosis. At diagnosis, median creatinine was 0.98 and more than 50% of patients had GFR above 70mL/min/1.73m<sup>2</sup>. As expected, it was found that the higher the creatinine, the lower the GFR values for MDRD and CKD-EPI. Comparing the two methods, MDRD has a higher linear correlation with creatinine when compared to CKD-EPI because the correlation index is closer to -1 (-0.893 x -0.877). In 17 patients, we did not obtain the creatinine value at diagnosis.

Currently, the classification of patients according to age, comorbidities, evaluation of renal function and performance status is divided into fit, unfit or frail patients. In the evaluation of clinical performance, more than 70% of patients had ECOG 0 or 1 and CIRS score <6. With these data and with information that more than half of the patients had GFR greater than 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, we can affirm that the majority of patients analysed was considered fit, at diagnosis.<sup>16</sup>

In the re-evaluation of renal function in the last contact with the patient, we observed that, in comparison with diagnosis, there was an increase in median creatinine from 0.98 to 1.33mg/dL and a change in median CKD-EPI and MDRD: 64.5 and 73.33mL/min/1.73m<sup>2</sup>, respectively. Less than half of the patients had TGF levels above 70mL/min/1.73m<sup>2</sup> in the assessment of renal function. There appears to be a tendency for renal function to worsen throughout the course of the disease. Patients with altered creatinine and GFR at diagnosis maintained creatinine and GFR altered at the last evaluation.

About 5% of the patients (12) evolved to high-grade lymphoma (Richter's Syndrome) and the median time for this fact was approximately 2 years, corroborating the literature findings that the progression usually occurs within the first two years of diagnosis.<sup>20</sup> Ten percent of the patients presented some type of autoimmune cytopenia in the course of the disease. It is similar to that described in the literature: frequency of 5 to 10% of CLL patients.<sup>20</sup> A total of 11% of patients developed a second neoplasm along the follow-up and the median time for this occurrence was 44.5 months. The literature described that there is a greater occurrence of second neoplasia in patients with CLL, but it is still unclear. This fact seems to be related to genetic alterations such as TP53 mutation and 17p deletion. In patients of this study, cytogenetic and molecular tests were not performed because these tests are not part of the evaluation of disease in the public health service at Brazil.<sup>21</sup>

Less than half of the patients (48.4%) required treatment for CLL during follow-up of the study. Therefore, 51.6% (113 patients) remained only in clinical follow-up in the watch and wait model.

Regarding the death, less than 50% of the patients (48.9%) died during follow-up the most common cause was infection in more than half of the cases. LLC was responsible for 15.8% of the death. It is usual that patients with CLL died from other pathologies such as cardiovascular diseases or other comorbidities. However, recent studies have shown that patients currently have died from CLL.<sup>22</sup> Since CLL is a disease that occurs with immunosuppression and an high risk of infection, it is likely that the infections that led to death are related to disease activity or its treatment. At the end of the study, 107 patients (48.9%) had died and 92 (42%) were alive.

OS in this study was 60% at 5 years and 50% at 10 years, different compare to the literature that cited OS above 75% at 5 years and around 60% at 10 years.<sup>17</sup> This fact could be explain for multifactorial factors: a greater number of patients diagnosed in the intermediate or advanced stages of the disease, lack of cytogenetic and molecular evaluation, lack of access to new drugs and even anti-CD20 drugs (not included in the Brazilian health system as a available medication).

It was observe that renal function has an impact on the OS of patients with CLL. Patients with increased creatinine and TGF by MDRD below 70mL/min/1.73m<sup>2</sup> had a statistically significant reduction in OS at  $p < 0.01$ . In the evaluation of GFR with CKD-EPI, OS for patients with CKD-EPI below 70mL/min/1.73m<sup>2</sup> was lower, but with  $p =$



0.05. These data corroborate what clinical studies have been reporting on the role of renal function in survival outcomes and the importance of defining GFR by subdividing patients above and below 70mL/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>11-12,16</sup>

In addition, other factors had a significant impact on OS: age over 65 years and ECOG  $\geq 2$  at diagnosis ( $p < 0.05$ ). The CIRS assessment and staging did not demonstrate a significant change in OS, although some studies have already shown that they impact the outcomes.<sup>16</sup> It is evident that the evaluation of performance status by ECOG, age and renal function at diagnosis are prognostic factors with the greatest impact on OS in patients with CLL.

## Conclusion

In summary, our results demonstrate that the renal function impact in OS, specially if measured through MDRD, method for estimating glomerular filtration. This findings could contribute to better evaluate this patients and elucidate that renal function it is an important variable that should be verify in LLC patients.

## References

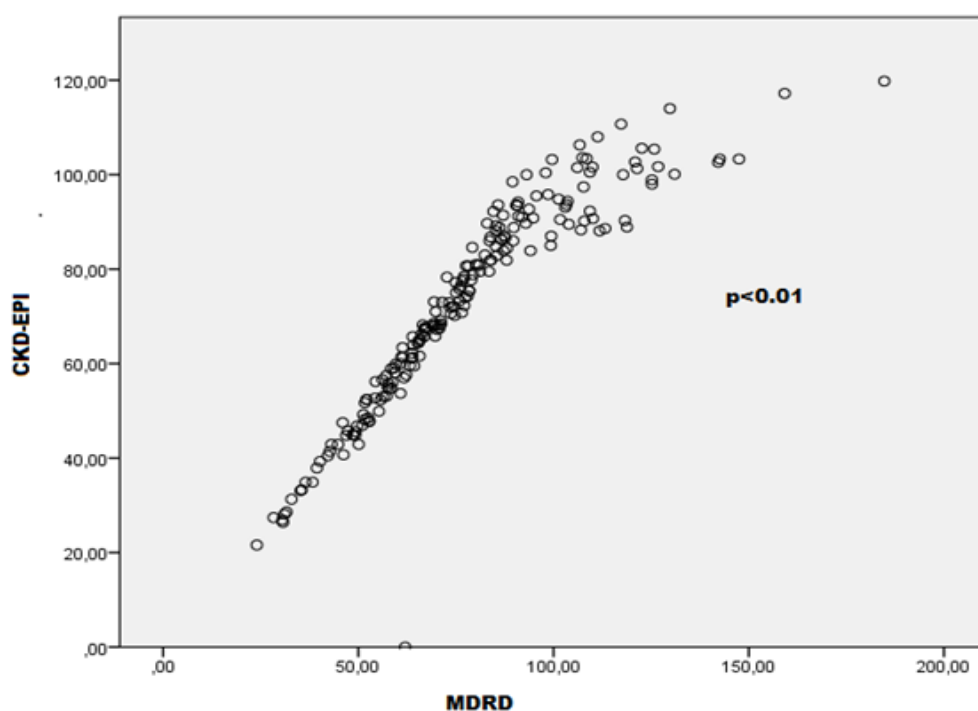
1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117(19):5019-32, 2011.
2. Yee KW, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 81(8):1105-29, 2006.
3. Duarte A, Sales M, Vasconcelos D. Citometria de fluxo: aplicações no laboratório clínico e de pesquisa. São Paulo: Atheneu, 2013.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 46(2):219-34, 1975.
5. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 48(1):198-206, 1981.
6. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, et al. CLL guideline for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 125:2745-131, 2018.

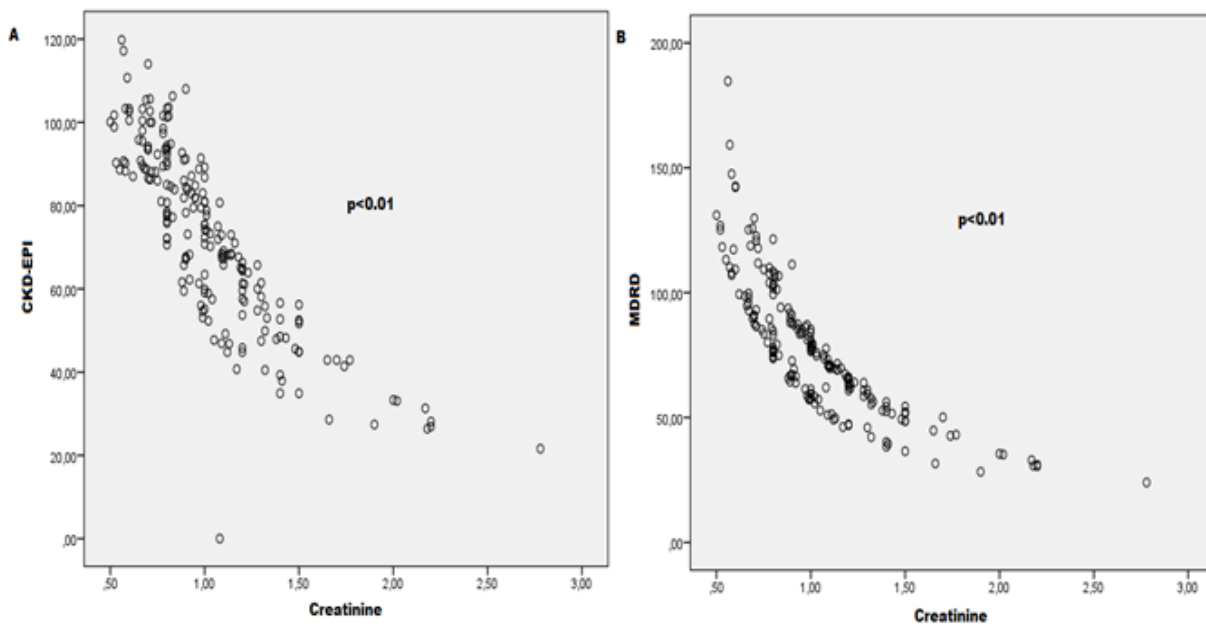
7. Strati P, Jain N, Chronic Lymphocytic Leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Inc. 93(5):651-664, 2018.
8. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia- what do we need to know? Nat Rev Clin Oncol, 8(1):38-47, 2011.
9. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013:158-67, 2013.
10. Velghe A, Petrovic M, Buyser S de, et al. Validation of the G8 screening tool in older patients with aggressive.
11. Martell RE, Peterson BL, Cohen HJ, et al. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. Cancer Chemother Pharmacol, 50(1): 37-45, 2002.
12. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 376(9747):1164-74, 2010.
13. Molica S. Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. Leuk Lymphoma, 47(8):1477-80, 2006.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med, 150(9):604-12, 2009.
15. White C, Akbari A, Hussain N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. J Am Soc Nephrol, 16:3763-70, 2005.
16. Ysebaert L, Feugier P, Michallet AS. Management of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of targeted therapies. Curr Opin Oncol, 27(5):365-70, 2015.
17. Pulte D, Castro F, Jansen L, 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, 9:28, 2016.
18. Robak T. Staging and Prognostic Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Status. Journal of Leukemia, 2:5, 2014.
19. Eichhorst B, Robak T. Chronic lymphocytic leukemia: eUpdate published online 27 June 2017. Annals of Oncology,iv149-iv152, 2017.
20. Parikh SA, Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. Blood Cancer Journal.3;8(10):93, 2018.
21. Mollica S. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies. Leukemia Lymphoma. 46(1):49-54, 2005.

22. Strati P, Chaffee K, Achenbach S, et al. Disease Progression and Complications Are the Main Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Independent of Age and Comorbidities at Diagnosis, *Blood*, 126:5265, 2015.

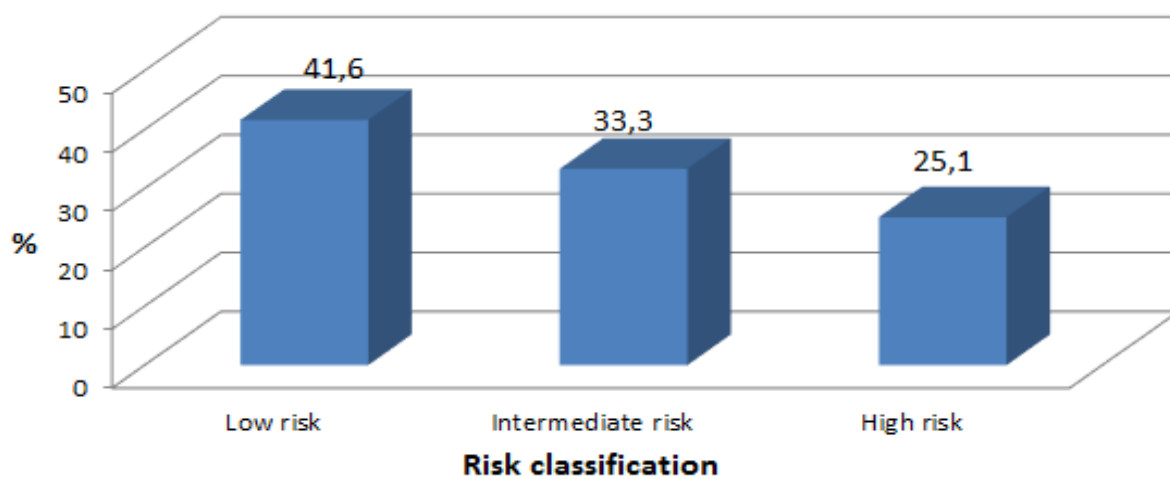
**Table 1** - Clinical and laboratorial variables in diagnosis

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Median</b>	<b>Mean</b>	<b>Standard deviation</b>
Age (years)	219	35	91	66	65,6	10
Hemoglobin (g/dL)	219	4,4	17,4	12,5	12,1	2,47
Total leukocytes (x 10 <sup>3</sup> /ul)	219	9,6	1000	27,5	54,9	97,8
Total lymphocytes (x 10 <sup>3</sup> /ul)	219	2,1	953,8	20,41	43,6	81,1
Platelets (x 10 <sup>3</sup> /ul)	219	2	689	176	186,4	89
Creatinine (mg/dL)	202	0,5	2,7	0,98	1	0,35
CKD-EPI (mL/min)	202	20	119	73,6	72,7	21,8
MDRD (mL/min)	202	24	184,7	74,4	77,6	26,4
LDH (U/L)	202	127	1900	338	388,6	219
β2 Microglobulin (ng/mL)	86	943	37770	2888	3782,2	4128
Gammaglobulin (g/dL)	119	0,32	19,5	0,99	1,23	1,7
CIRS (pontos)	219	0	16	4	4,7	3

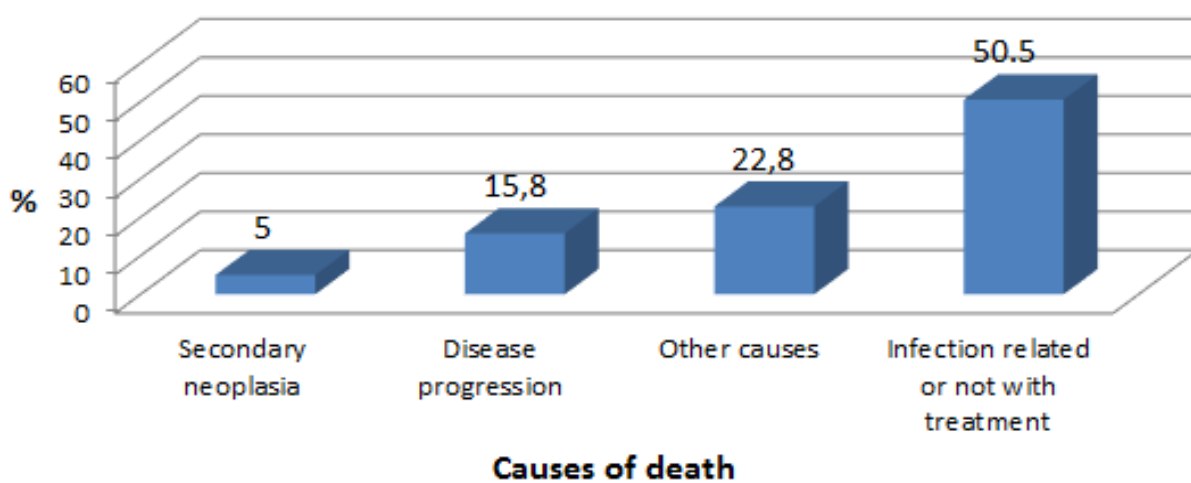
**Figure 1** - Correlation between CKD-EPI and MDRD at the diagnosis



**Figure 2** - Correlation between CKD-EPI (A) and MDRD (B) versus creatinine at the diagnosis



**Figure 3** - Distribution of patients according to the staging



**Figure 4** - The distribution of causes of death

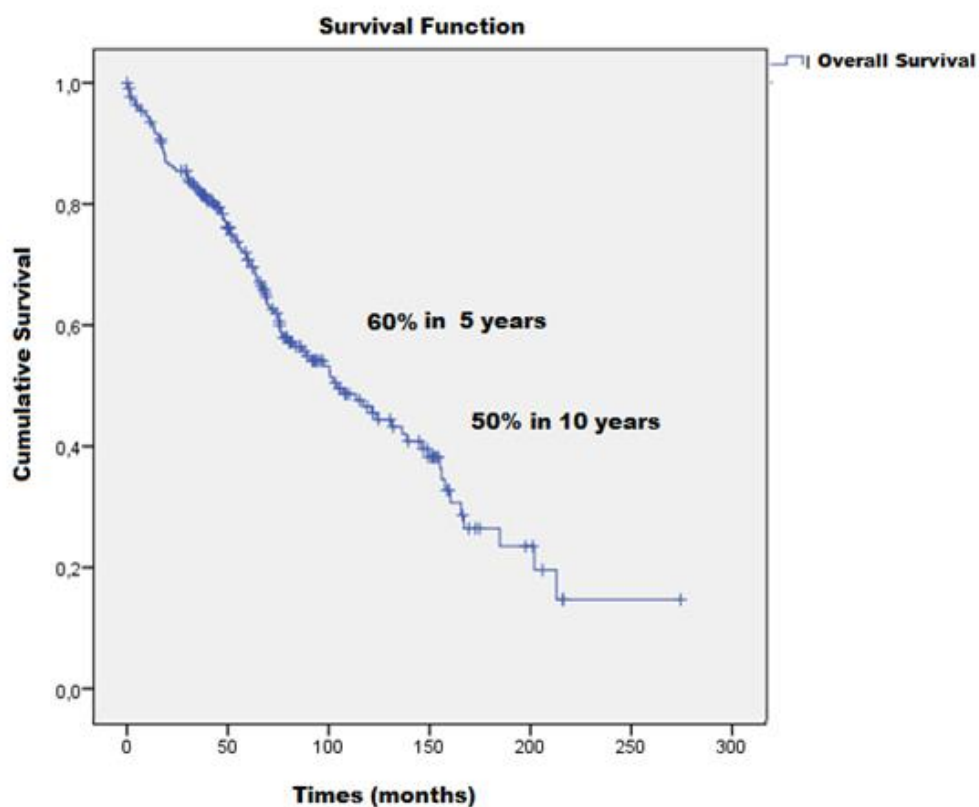


Figure 5 - Cumulative overall survival in months

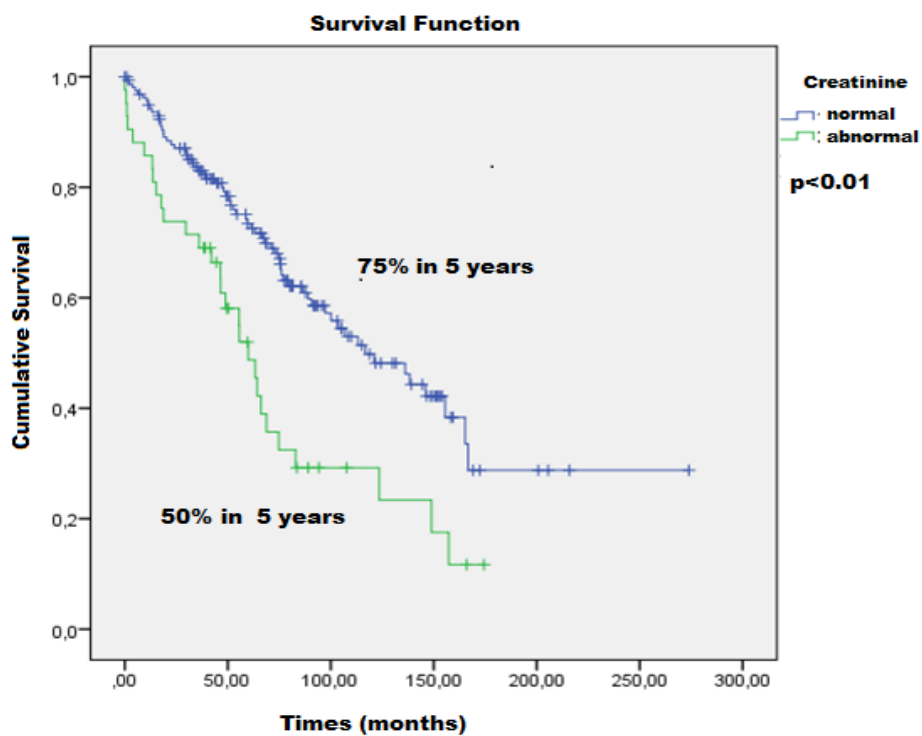
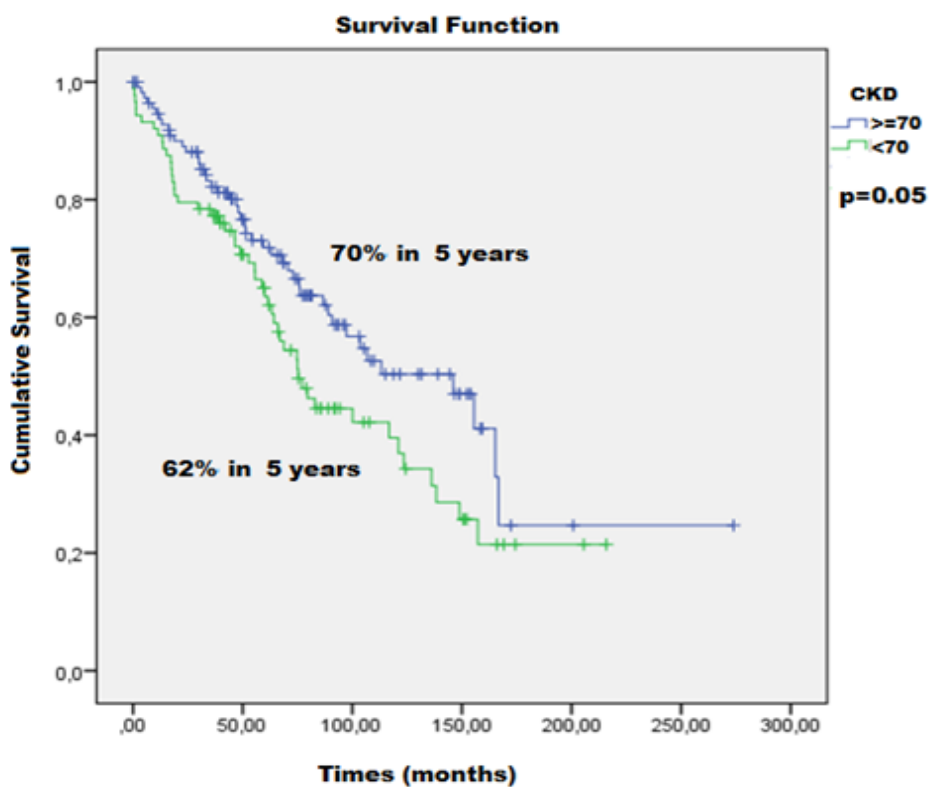
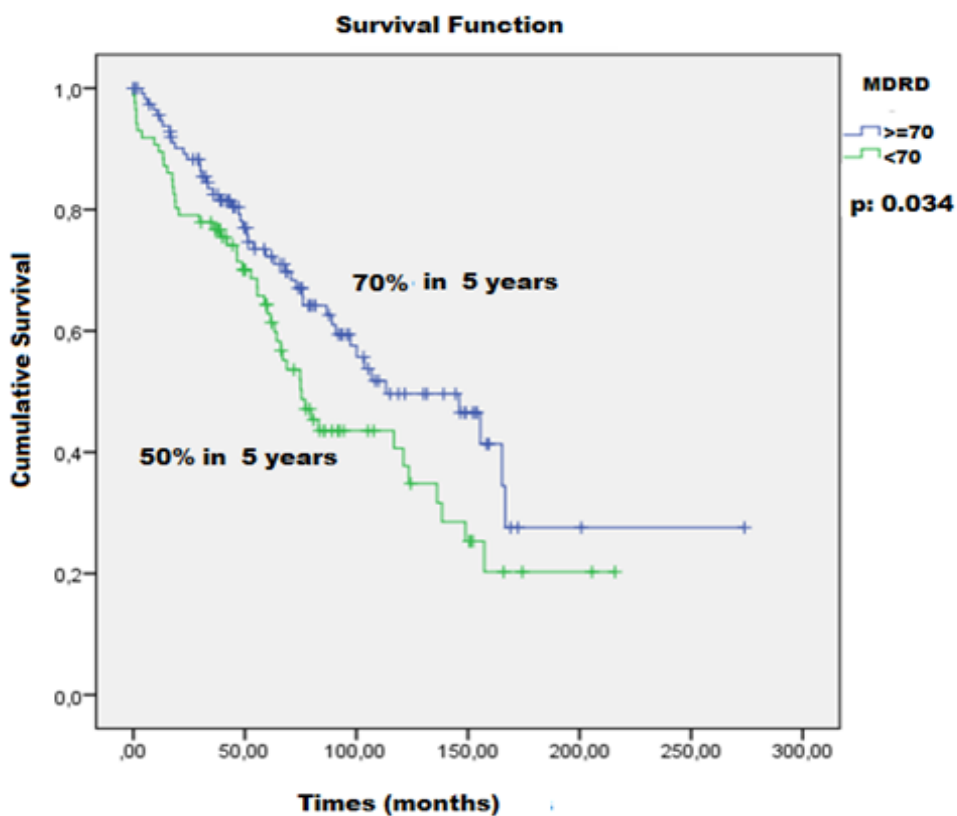


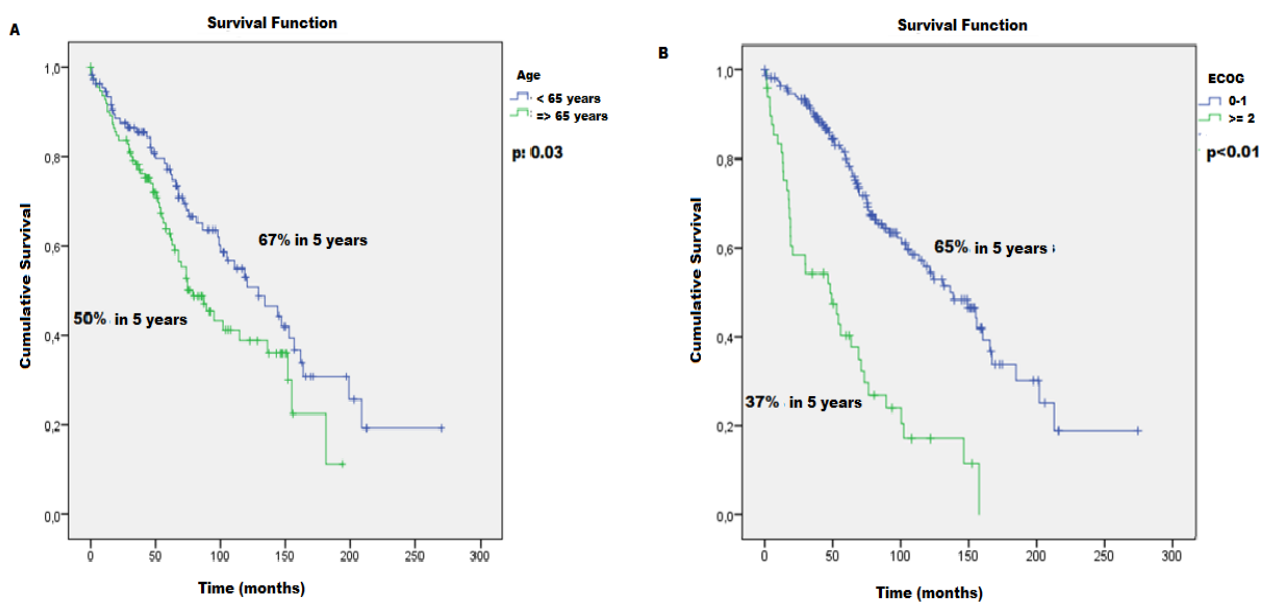
Figure 6 - Overall survival and creatinine levels at the diagnosis. The creatinine was considered abnormal above 1.2 mg/dL



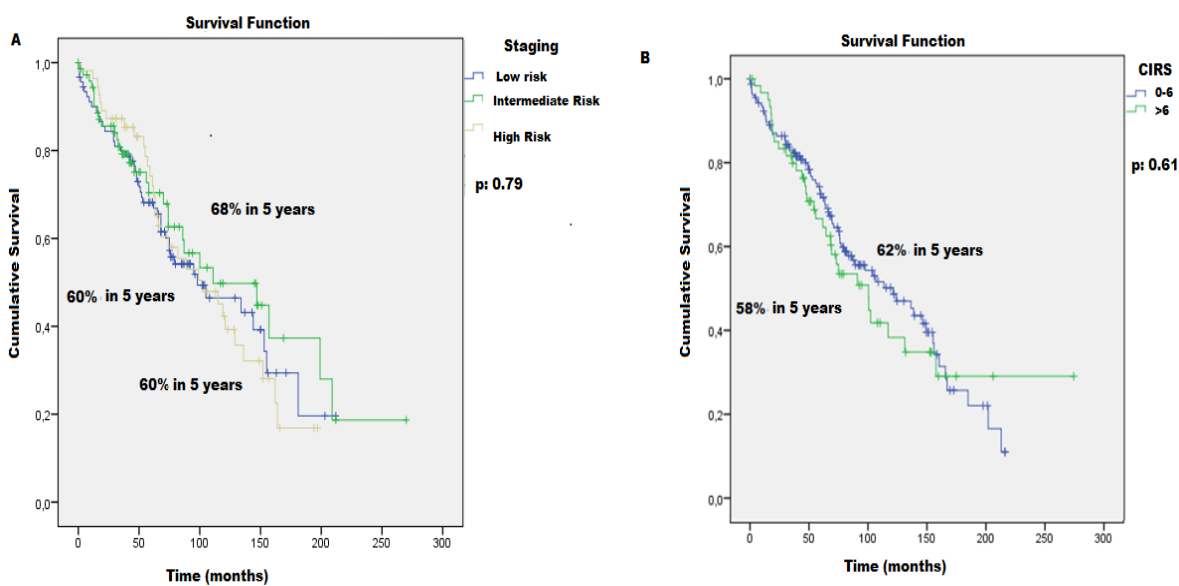
**Figure 7** - Overall survival for Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) at the diagnosis. The cut-point for CKD-EPI was 70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>



**Figure 8** - Overall survival according to The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) at the diagnosis. The cut-point for MDRD was 70mL/min/1.73m<sup>2</sup>



**Figure 9** - Overall survival according to age (A) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (B) at the diagnosis. A: The patients were classified for <65 or  $\geq 65$  years. B: The ECOG classification were performed for 0-1 and  $\geq 2$  groups.



**Figure 10** -Overall survival for staging (A) and Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (B) at the diagnosis. A: the patients were classified according to the staging, considering low risk (Rai=0 or Binet=A), intermediate risk (Rai=I or II or Binet=B) and high risk (Rai=III or IV or Binet=C). B: CIRS were stratified groups with results to 1-6 and >6



## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Finalizo este estudo concluindo que a pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica apresentam piora da sobrevida global quando possuem função alterada já ao diagnóstico. Observo também a importância de serem utilizados os novos métodos de estimação da taxa de filtração glomerular para avaliar a função renal, como MDRD e CKD-EPI. Reforço também a importância da avaliação global do paciente através da idade, ECOG, avaliação de comorbidades, uso do CIRS para determinar o performance status e assim definir de forma mais adequada a terapêutica a ser proposta.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Na era dos marcadores prognósticos citogenéticos e moleculares, a função renal ainda tem peso na decisão terapêutica. Futuramente, pode reavaliar a função renal de maneiras cada vez mais precisas e provavelmente teremos propostas de tratamentos diferenciadas considerando a função renal em conjunto com demais marcadores prognósticos. Já estamos entrando nesse caminho, porém essa maneira de estratificar ficará mais consolidada e teremos maiores resultados do uso dessa prática.

## 10. ANEXO: STROBE STATEMENT - CHECKLIST OF ITEMS THAT SHOULD BE INCLUDED IN REPORTS OF *COHORT STUDIES*

STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

		Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract  (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up  (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding  (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions  (c) Explain how missing data were addressed  (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed  (e) Describe any sensitivity analyses
Results		

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed <hr/> (b) Give reasons for non-participation at each stage <hr/> (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders <hr/> (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest <hr/> (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included <hr/> (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized <hr/> (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.