

Estudo prognóstico em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC)

Prognostic Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

José Roberto de Faria¹; Gianna Donato Costa Veloso²; Rosa Malena Delbone de Faria³; Luciana Ribeiro de Moraes⁴; Danielle Seixas Sabaini⁴; Nelma Cristina Diogo Clementino³

RESUMO

Introdução e objetivo: A LLC, neoplasia clonal de células B, é a leucemia mais frequente nos países ocidentais. Este trabalho avalia retrospectivamente as características clínicas dos portadores de LLC no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG. **Metodologia:** foram analisados os prontuários médicos de 77 pacientes com diagnóstico de LLC de 1992 a 2005. **Resultados:** dentre os pacientes estudados 47 eram do sexo masculino (61%) e 30 (39%) do sexo feminino. A sobrevida média foi de 115 meses, a idade mediana de 65 anos, variando de 38 a 91 anos. A anormalidade citogenética mais frequente foi a trissomia do 12, presente em 16% dos pacientes que apresentaram metáfases para análise. O sistema de estadiamento de Rai modificado foi o que melhor se correlacionou à sobrevida ($p=0,001$) e mostrou: baixo risco – 21 pacientes (27,2%); risco intermediário – 36 pacientes (46,7%) e alto risco – 20 pacientes (25,9%), com sobrevida média de: 154 meses, 65 meses e 43 meses, respectivamente. Entre as variáveis, nenhuma se mostrou significativa em análise multivariada. Dez pacientes (13%) não haviam recebido quimioterapia até o momento do estudo e 67 (87%) foram tratados com esquemas de mono ou poliquimioterapia. Os pacientes tratados receberam clorambucil, fludarabina, fludarabina associada à ciclofosfamida, COP, CHOP e radioterapia. **Conclusão:** não houve diferença significativa na sobrevida entre as diversas formas de tratamento.

Palavras-chave: Leucemia Linfocítica Crônica; Prognóstico; Estadiamento de Neoplasias.

ABSTRACT

CLL is an indolent neoplasm characterized by the accumulation of B lymphocytes and is the most common leukemia in the western countries. Objective: This paper evaluates the clinical and staging characteristics in patients with chronic lymphocytic leukemia. Methods: We analyzed the medical registers of 77 patients that fulfilled diagnostic criteria for CLL from 1992 to 2005. Results and conclusions: Forty-seven patients (61%) were male and thirty (39%) were female. Median survival was 115 months and the median age at diagnosis was 65 years, ranging from 38 to 91 years. The most common chromosomal abnormality was trisomy 12 (16% of all assessed cases). The modified Rai staging system was the best one for analyzing evolution and survival ($p=0,001$) showing: in low risk – 21 patients (27,2%); intermediary risk – 36 patients (46,7%) e high risk – 20 patients (25,9%). Median survival was, respectively: 153 months, 65 months and 43 months. Among the variables, none of them showed to be significant in the multivariate analysis. Ten patients (13%) had not been treated until the moment of the study and 67 (87%) were treated with chemotherapy. Patients were treated with chlorambucil, fludarabine, fludarabine plus cyclophosphamide, COP, CHOP or radiotherapy. There was no statistical difference in survival, when the schemes of treatment were compared.

Key words: Chronic Lymphocytic Leukemia; Prognosis; Neoplasm Staging.

¹ (Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica – Doutor em Hematologia)

² (Médica Hematologista do Hospital das Clínicas - UFMG)

³ (Professora Adjunta do Departamento de Propeidêutica complementar – UFMG - Doutora em Hematologia)

⁴ Acadêmica do Curso de Medicina

INTRODUÇÃO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia clinicamente indolente que resulta de acúmulo clonal de linfócitos B, caracteristicamente CD5+ e CD23+.¹ É a forma mais comum de leucemia crônica, correspondendo entre 25% e 30% de todas as leucemias encontradas em brancos, no Ocidente.² No entanto, sua incidência mundial é bastante variada, desde muito baixa em países asiáticos (2,5%) até 38% na Dinamarca.³ Incide predominantemente em homens de faixa etária superior a 50 anos e apresenta relação sexo masculino/feminino de 2:1. A incidência diminuiu de 3,3 por 100.000 em 1973 para 2,3 por 100.000 em 1990, segundo alguns relatos.^{4,5}

A etiologia da LLC permanece desconhecida e difere de outras leucemias, por não apresentar relação com exposição prévia à radiação. Entretanto, sua incidência é maior entre agricultores, trabalhadores da manufatura de borracha e expostos ao asbesto.⁶ Estudos com alguns vírus, como o herpes vírus 7 e o vírus da hepatite C falharam na tentativa de demonstrar relação causal etiológica. Em contraste, o vírus de Epstein Barr foi associado à transformação de Richter, particularmente em pacientes com imunodeficiência.⁷ O objetivo foi avaliar retrospectivamente a evolução dos portadores de LLC no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG durante os últimos 13 anos (1992 a 2005).

MÉTODO

Foram levantados e analisados os prontuários de 77 pacientes com diagnóstico prévio de LLC no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) no período de janeiro de 1992 a julho de 2005.

Todos os pacientes foram submetidos a esquemas convencionais de quimioterapia com clo-rambucil oral, ciclofosfamida, vincristina e prednisona (COP), CHOP (COP mais doxorubicina), fludarabina (associada ou não a ciclofosfamida) ou radioterapia.

O diagnóstico foi baseado na história, exame físico, presença de mais de 5.0×10^3 linfócitos por mm^3 no sangue periférico e ao menos 30% de linfócitos no aspirado de medula óssea.⁸ O estadiamento foi obtido de acordo com os sistemas de Binet⁹, Rai¹⁰ e Rai modificado¹¹.

As curvas de sobrevida foram obtidas pela extrapolação limite do método de Kaplan e Meyer¹². As curvas obtidas foram comparadas utilizando-se o teste de log rank. A análise multivariada foi realizada utilizando-se a regressão múltipla de Cox¹³. O valor de p foi considerado significativo quando menor que 0,05 para todos os testes. O programa estatístico utilizado foi o SPSS for Windows, versão 8.0.0.

RESULTADOS

No momento final da observação, dos 77 pacientes 66 estavam vivos (85,7%). A sobrevida média foi de 115,8 meses, variando de um a 169 meses (Figura 1).

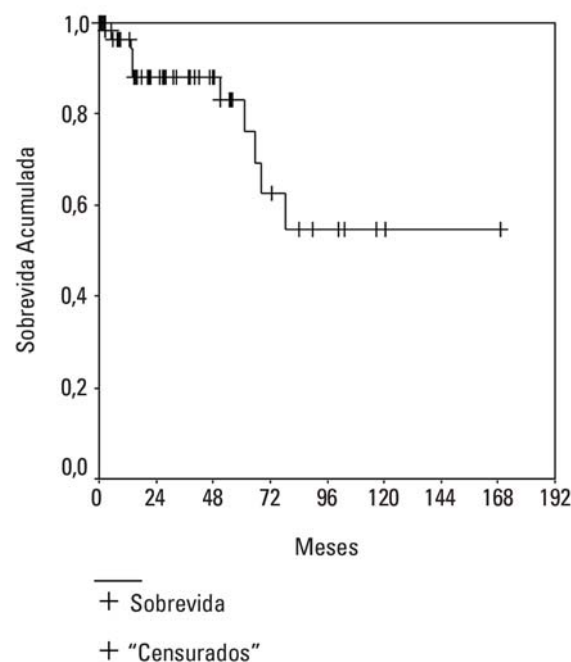


Figura 1 - Sobrevida geral dos 77 portadores de leucemia linfocítica crônica

Dos pacientes, 47 eram do sexo masculino (61%) e 30 do sexo feminino (39%). A sobrevida média entre as mulheres foi de 132,9 meses e entre os homens de 84,8 meses, porém a diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,21$). A idade mediana foi de 65 anos, variando de 38 anos a 91 anos. A sobrevida também não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à idade quando considerado nível de corte a idade mediana ($p=0,13$). A Tabela 1 mostra os resultados da análise univariada.

Tabela 1 -Características clínicas e laboratoriais de 77 pacientes portadores de LLC

Variável	Categoria	Frequência (%)	Sobrevida Média (meses)	p
Sexo	Homens	47 (61,0 %)	84,8	p=0,21
	Mulheres	30 (39,0 %)	132,9	
Adenomegalia	Presente	42 (54,5 %)	102,22	p=0,13
	Ausente	35 (45,5 %)	86,93	
Esplenomegalia	Presente	40 (51,9 %)	103,08	p=0,53
	Ausente	37 (48,1 %)	80,44	
Hepatomegalia	Presente	26 (38,8 %)	83,3	p=0,05
	Ausente	51 (61,2 %)	102,23	
Hemoglobina <11	<11 g/dl	12 (17,9 %)	40,0	p=0,67
	≥11 g/dl	55 (82,1 %)	110,0	
Plaquetas	<100.000/mm ³	09 (13,4 %)	41,0	p=0,02
	≥100.000/mm ³	58 (86,5 %)	112,0	
Rai modificado	Baixo Risco	21 (27,3 %)	154,2	p=0,01
	Intermediário	36 (46,7 %)	65,4	
	Alto Risco	20 (25,9 %)	43,7	
Binet	A	29 (37,6 %)	134,4	p=0,04
	B	30 (38,9 %)	66,4	
	C	18 (23,4 %)	43,1	

DISCUSSÃO

Em relação ao sexo, a literatura é concordante que a incidência de LLC em homens é maior do que em mulheres, com índice ao redor de 2:1 (masculino/feminino).⁵ Os dados aqui apresentados mostraram índice de 1,56:1,00, o que confirma essa tendência. A idade do paciente no momento do diagnóstico situa-se entre a sexta e a sétima décadas de vida.⁵ Este estudo também é concordante, mostrando idade mediana de 65 anos. Alguns relatos mostram maior sobrevida no sexo feminino. Na presente pesquisa, apesar das mulheres apresentarem sobrevida média superior à dos homens (132,9 e 84,8 meses, respectivamente), a diferença não mostrou significância estatística. A presença ou ausência de hepatomegalia mostrou importância prognóstica (p=0,05), no entanto, o mesmo não foi observado em relação à esplenomegalia (p=0,53) e à adenomegalia (p=0,13), provavelmente demonstrando a necessidade de se avaliar o número de áreas acometidas, como observado no estadiamento de Binet.

O estadiamento de Rai modificado pareceu refletir melhor o prognóstico (p=0,01) em relação

ao estadiamento de Binet (p=0,04), no entanto, nenhuma variável, incluindo os sistemas de estadiamento, mostrou-se significativa na análise multivariada, provavelmente pelo tamanho da amostra.

Pode-se, em conjectura, considerando-se o nível socioeconômico-cultural brasileiro, esperar uma sobrevida menor de nossos pacientes em relação à literatura mundial. Mas foi encontrada sobrevida média superior a 10 anos no grupo com baixo risco de Rai, como esperado, e sobrevida discretamente maior no grupo alto risco (43,7 meses) quando comparados com os achados mundiais (24 meses).

Portanto, concluiu-se que estes resultados mostram que os pacientes portadores de LLC atendidos no HC-UFMG apresentam características clínicas semelhantes aos encontrados em outros países do Ocidente.

REFERÊNCIAS

1. Sakai A, Marti GE, Caporaso N, Pittaluga S, Touchman JW, Fend F, Raffeld M. Analysis of expressed immunoglobulin heavy chain genes in familial B-CLL. *Blood* 2000; 95 (4):1413-9.

2. Yuille MR, Matutes E, Marossy A, Hilditch B, Catovsky D, Houlston RS. Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies. *Br J Haematol* 2000; 109 (4):794-9.
3. Linet MS, Cartwright RA. Chronic lymphocytic leukemia: epidemiology and etiologic findings. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30: 353-7.
4. Kalil N, Cheson BD. Management of chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs Aging* 2000; 16 (1): 9-27.
5. Jacksic B, Vitale B, Hauptmann E, Planinc-Peraica A, Ostojic S., Kusec R. The roles of age and sex in the prognosis of chronic leukaemias: a study of 373 cases. *Br J Cancer* 1991; 64: 45-48.
6. Flinn WI, Grever MR. Chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev* 1996; 22: 1-13.
7. Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2000; 7 (4): 223-34.
8. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S *et al.* National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87 (12): 4990-7.
9. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J *et al.* A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48 (1):198-206.
10. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46 (2): 219-34.
11. Rai KR, Montserrat E. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 1987; 24 (suppl 4): 252-6.
12. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
13. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220.