

BMJ Best Practice

Leucemia linfocítica crônica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Feb 08, 2018

Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 4 |
| Classificação | 5 |
| Diagnóstico | 6 |
| Caso clínico | 6 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 6 |
| Fatores de risco | 7 |
| Anamnese e exame físico | 8 |
| Exames diagnóstico | 9 |
| Diagnóstico diferencial | 11 |
| Critérios de diagnóstico | 11 |
| Tratamento | 13 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 13 |
| Visão geral do tratamento | 16 |
| Opções de tratamento | 18 |
| Novidades | 30 |
| Acompanhamento | 31 |
| Recomendações | 31 |
| Complicações | 31 |
| Prognóstico | 33 |
| Diretrizes | 34 |
| Diretrizes de diagnóstico | 34 |
| Diretrizes de tratamento | 34 |
| Referências | 36 |
| Aviso legal | 42 |

Resumo

- ◇ Uma neoplasia hematológica indolente que ocorre com o avanço da idade.
- ◇ Manifesta-se com linfocitose absoluta como um achado incidental em um hemograma completo de rotina ou com linfadenopatia assintomática.
- ◇ Diagnosticada por hemograma completo com diferencial, esfregaço de sangue exibindo manchas de Gumprecht e citometria de fluxo.
- ◇ Evolução clínica variável, com a maioria dos pacientes experimentando uma progressão muito lenta da doença.
- ◇ Critérios clínicos e laboratoriais são usados para determinar a abordagem do tratamento e o prognóstico.
- ◇ As opções de tratamento incluem uma abordagem conservadora (observar e aguardar), quimioterapia, terapias direcionadas e transplante de células-tronco.
- ◇ A sobrevida média melhorou com a disponibilidade de terapias direcionadas.

Definição

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é um distúrbio linfoproliferativo maligno no qual os linfócitos B monoclonais ($>5 \times 10^9/L$ [$>5 \times 10^3/\text{microlitro}$]) são encontrados predominantemente no sangue periférico.[1] Se estas células cancerosas se encontrarem predominantemente nos linfonodos, o distúrbio é chamado linfoma linfocítico de pequenas células.

Epidemiologia

LLC é a leucemia mais comum no mundo ocidental. Nos EUA, estima-se que houve 20,110 novos casos de LLC e 4660 mortes por LLC em 2017.[4] No Reino Unido, foram 3515 novos casos de LLC em 2014.[5]

LLC é uma doença de pessoas da meia-idade até idosos.[6] Nos EUA, cerca 67% dos diagnósticos ocorrem em pessoas com 65 anos de idade ou mais.[6] A idade média ao diagnóstico é de 70 anos.[6] A proporção homens/mulheres é de quase 2:1.[4] [5] [6] A proporção de pacientes brancos para pacientes negros é 1.48 e de pacientes brancos para pacientes hispânicos é 2.31.[7] Embora a incidência e a prevalência da LLC na Ásia, na América Latina e na África sejam muito menores que nos EUA, o quadro clínico, a razão de homens/mulheres, e a faixa etária são iguais.[7]

Etiologia

A causa exata da LLC é incerta, mas acredita-se que o seu desenvolvimento seja o resultado de um acúmulo de vários eventos genéticos que afetam oncogenes e genes supressores de tumor, que leva ao aumento da sobrevivência celular e da resistência à apoptose.[8]

Fisiopatologia

As células da leucemia linfocítica crônica (LLC) são linfócitos B monoclonais que expressam CD5, CD19 e CD23. Esses marcadores de superfície celular mostram um imunofenótipo consistente com a de um linfócito B maduro ativado.

Uma série de mutações gênicas e anormalidades citogenéticas foi identificada na LLC. As mutações de potencial relevância clínica incluem TP53, NOTCH1, SF3B1, ATM e BIRC3.[1] As mutações gênicas TP53 ou NOTCH1 estão associadas a um prognóstico desfavorável.[9] [10] As anormalidades citogenéticas clássicas encontradas na LLC são del(13q14) (50%), del(11q) (18%) e del(17p) (7%). A del(13q14) está associada a um melhor prognóstico, enquanto a del(11q) e a del(17p) estão associadas a uma rápida evolução da doença e a um prognóstico desfavorável.[11] [12] [13] A identificação dos marcadores genéticos de prognóstico permitiu o desenvolvimento de modelos prognósticos sofisticados.[14]

Marcadores moleculares importantes também têm sido identificados na LLC, como as mutações na cadeia pesada de imunoglobulinas (IgVH), proteína zeta-associada (ZAP-70) e expressão de CD38 ou CD49d. A presença do gene IgVH mutante está associada à evolução mais lenta da doença e a um melhor prognóstico.[15] [16] A ZAP-70 é uma tirosina quinase essencial para a sinalização de receptores das células T, mas não é encontrada nas células B normais. Descobriu-se que superexpressão da ZAP-70 está correlacionada com a IgVH não mutante e com um prognóstico desfavorável.[17] A expressão de CD38 está correlacionada com a presença do gene IgVH não mutante e indica um grupo de alto risco.[18] A expressão de CD49d também é um forte preditor de um mal prognóstico.[19]

As células da LLC podem infiltrar o sistema linfático e os órgãos hematopoiéticos, como o fígado, o baço e a medula óssea. Como consequência, esta condição pode-se manifestar com linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e supressão da medula óssea. Infecções recorrentes também podem ocorrer com esta condição, pois as células LLC são imunologicamente disfuncionais. As células LLC também podem estar envolvidas na iniciação da produção de anticorpos pelas células B normais, levando a reações autoimunes, como a anemia hemolítica autoimune e a púrpura trombocitopênica imune.[20]

Classificação

Revisão de 2016 da classificação das neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS)[1]

A OMS classifica a LLC e o linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) como a mesma entidade de doença, sob o grupo 'neoplasias de células B maduras'.

A linfocitose monoclonal de células B (MBL) precede virtualmente todos os casos de LLC/LLPC. A MBL pode ser definida como uma contagem baixa ou alta:

- MBL de baixa contagem: contagem de células da LLC no sangue periférico $<0.5 \times 10^9/L$ ($<0.5 \times 10^3/\text{microlitro}$; raramente progride para LLC)
- MBL de alta contagem: contagem de células da LLC no sangue periférico $>0.5 \times 10^9/L$ ($>0.5 \times 10^3/\text{microlitro}$) e $<5 \times 10^9/L$ ($<5 \times 10^3/\text{microlitro}$).

Citopenias ou doença relacionada com os sintomas agora são insuficientes para fazer um diagnóstico de LLC com contagem de células da LLC no sangue periférico $<5 \times 10^9/L$ ($<5 \times 10^3/\text{microlitros}$).

A revisão introduz o conceito de tipo MBL baseada em tecido das células da LLC que não parecem ter uma taxa de progressão significativa.

As mutações de potencial relevância clínica (por exemplo, TP53, NOTCH1, SF3B1, ATM e BIRC3) são reconhecidas.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem com 62 anos de idade consulta-se com seu clínico geral para um exame físico anual. Ele nega quaisquer queixas como febre, calafrios, perda de peso ou fadiga. No entanto, seus exames de sangue mostram uma contagem leucocitária elevada. Os leucócitos são predominantemente linfócitos, com um diferencial de 80% de linfócitos e uma contagem absoluta de linfócitos de $75 \times 10^9/L$ ($75 \times 10^3/\text{microlitro}$).

Caso clínico #2

Um homem de 60 anos de idade se apresenta com linfonodos edemaciados nas regiões inguinal e cervical que estão presentes por 2 meses e estão aumentando de tamanho gradualmente. A linfadenopatia é indolor e não respondeu a um ciclo de antibióticos, prescritos pelo médico da unidade básica de saúde. O paciente nega qualquer história recente de infecção, febre ou calafrios. O exame de sangue mostra uma contagem leucocitária elevada. Os leucócitos são predominantemente linfócitos, com um diferencial de 88% de linfócitos e uma contagem absoluta de linfócitos de $80 \times 10^9/L$ ($80 \times 10^3/\text{microlitro}$).

Outras apresentações

A maioria dos pacientes se apresenta com linfadenopatia.[2] Cerca de metade se apresenta com esplenomegalia, e cerca de 14% se apresentarão com hepatomegalia.[3] Um quarto desses pacientes não apresenta sintomas e exibe uma contagem absoluta de linfócitos elevada em um exame de sangue de rotina. Os sintomas B típicos de linfoma (por exemplo, perda de peso não intencional, febre com temperatura $> 38.4^\circ \text{C}$ [$> 101^\circ \text{F}$], suores noturnos e fadiga) ocorrem em cerca de 10% dos pacientes com LLC.[3]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A maioria dos casos é diagnosticada como um achado incidental em um hemograma completo de rotina, solicitado por um motivo não relacionado.[22] As investigações para o diagnóstico da leucemia linfocítica crônica (LLC) devem incluir hemograma completo e diferencial, e citometria de fluxo dos linfócitos do sangue periférico para confirmar o diagnóstico.[12] [13] [11] As avaliações adicionais antes do tratamento devem incluir hibridização in situ fluorescente (FISH) para o prognóstico citogenético e para auxiliar as estratégias de tratamento.[12] [13] [11] Embora a biópsia da medula óssea por trefina não seja necessária para o diagnóstico, ela é fortemente recomendada antes do início das terapias de mielossupressão e para a avaliação diagnóstica de citopenias de origem desconhecida.[22] [11] [12] [13]

História

Os pacientes podem se apresentar com linfonodos edemaciados. Eles são indolores e geralmente não estão associados a outros sintomas. Apenas um número muito pequeno de pacientes se apresenta com sintomas B típicos (febre, calafrios, sudorese noturna, perda de peso e fadiga).[3] Alguns pacientes

com doença avançada se apresentarão com complicações hematológicas como dispneia decorrente da anemia, epistaxe decorrente da trombocitopenia ou infecções recorrentes da hipogamaglobulinemia.

Exame

Um exame físico completo deve ser realizado com atenção especial aos linfonodos nas regiões cervical, axilar e inguinal. Palidez decorrente da anemia, petéquias decorrentes da trombocitopenia e hepatoesplenomegalia devem ser investigadas.

Exames diagnósticos

A primeira etapa para se chegar a um diagnóstico correto é um hemograma completo com diferencial. Ele irá mostrar uma linfocitose absoluta clonal $> 5 \times 10^9/L$ ($> 5 \times 10^3/\text{microlitros}$).

A análise da citometria de fluxo do sangue periférico revela marcadores de superfície celular típicos da leucemia linfocítica crônica (LLC) e o diagnóstico depende da detecção de imunofenótipos característicos. Os principais marcadores para diagnóstico de LLC incluem a imunoglobulina de superfície fraca, CD5, CD19, CD20 e CD23.[11] [13] A análise de citometria de fluxo também pode identificar marcadores de prognóstico (por exemplo, proteína zeta-associada [ZAP-70], CD38 e CD49d).[15] [16] [17] [18] [19] Embora a expressão de ZAP-70, CD38 ou CD49d indique um prognóstico pior, não há nenhuma evidência sugerindo que o tratamento precoce melhore a sobrevida em pacientes com estes marcadores.

O sangue periférico deve ser submetido à FISH para análise citogenética para ajudar a determinar o prognóstico e auxiliar as decisões de tratamento.[12] [13] [11] As anormalidades citogenéticas clássicas são del(13q14) (50%), del(11q) (18%) e del(17p) (7%). Certas deleções e mutações cromossômicas têm uma importância prognóstica. Por exemplo, pacientes com del(17p) são resistentes aos regimes de quimioterapia padrão e têm um prognóstico desfavorável.[12] [13] [11]

A análise genética molecular do sangue periférico deve ser realizada para determinar o status das mutações da cadeia pesada de imunoglobulina (IgVH) e identificar outras mutações genéticas (por exemplo, TP53), para auxiliar no prognóstico e nas decisões de tratamento.[23] [1] Outras mutações de potencial relevância clínica incluem NOTCH1, SF3B1, ATM e BIRC3; no entanto, seu papel na orientação de gestão de LLC requer mais investigação.[1] [11] [24]

O teste de antiglobulina direto (TAD) deve ser considerado em pacientes que estão anêmicos a fim de detectar anemia hemolítica autoimune. Os pacientes com infecções recorrentes devem ter seus níveis de imunoglobulina analisados para avaliação de hipogamaglobulinemia.

O aspirado de medula óssea e a biópsia por trefina podem ser usados no diagnóstico, mas normalmente isso não é necessário. No entanto, a biópsia e o aspirado podem ajudar a avaliar as citopenias (anemia, trombocitopenia), que podem ou não estar diretamente relacionadas com infiltração da medula óssea.[12] [13] [11] Sendo assim, considerando que esses fatores podem influenciar a susceptibilidade às citopenias induzidas por medicamentos, a biópsia da medula óssea por trefina é recomendada antes do início da terapia.[12] [13] [11]

A tomografia computadorizada (TC) geralmente não é necessária para a avaliação inicial ou o acompanhamento.[12] [13] [11] O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas. A TC pode ser usada para determinar se há presença de adenopatia retroperitoneal, mediastinal ou hilar.

Fatores de risco

Fortes

idade superior a 60 anos

- A idade média no momento do diagnóstico é de 70 anos.[6]

Fracos

sexo masculino

- A proporção homens/mulheres é de aproximadamente 2:1.[4] [5] [6]

etnia branca

- Estudos nos EUA mostraram uma proporção de 1.48 de pacientes brancos para pacientes negros e de 2.31 de pacientes brancos para pacientes hispânicos.[7]

história familiar de leucemia linfóide crônica (LLC)

- 6% dos casos são familiares.[21]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

dispneia e fadiga (comum)

- A anemia (presente em 31% dos casos) pode causar letargia e dispneia.[3]
- O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas.[12] [13] [11]

linfadenopatia (comum)

- A linfadenopatia indolor é comum.[2] O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas.[12] [13] [11]

esplenomegalia (comum)

- Presente em cerca de 50% dos pacientes.[3]
- O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas.[12] [13] [11]

hepatomegalia (incomum)

- Presente em cerca de 14% dos pacientes.[3]
- O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas.[12] [13] [11]

Outros fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem idade superior a 60 anos, sexo masculino, etnia branca e história familiar positiva.

sintomas B (incomum)

- Os sintomas associados de febre, calafrios, sudorese noturna, perda de peso e fadiga estão presentes em 10% dos casos.[3]
- O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas.[12] [13] [11]

infecções recorrentes (incomum)

- Decorrentes de linfócitos disfuncionais e da subsequente deficiência de imunoglobulina.

petéquias (incomum)

- Sinal de trombocitopenia.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|---|--|
| contagem diferencial de leucócitos <ul style="list-style-type: none"> • Necessária para o diagnóstico. Leucograma elevado (frequentemente um achado incidental em um hemograma completo de rotina, solicitado por um motivo não relacionado) está presente em 100% dos pacientes. | linfocitose absoluta > 5 x 10⁹/L (> 5 x 10³/microlitros). |
| esfregaço <ul style="list-style-type: none"> • As manchas de Gumprecht ocorrem como resultado de danos aos linfócitos durante a preparação da lâmina. | células de mancha/ esfregaço presentes; esferócitos e policromasia podem ser observados se houver hemólise ativa |
| hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> • A anemia indica um prognóstico desfavorável. Presente em cerca de 31% dos pacientes. • O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas.[12] [13] [11] | hemoglobina (Hb) <110 g/L (<11.0 g/dL) |
| contagem plaquetária <ul style="list-style-type: none"> • A trombocitopenia indica um prognóstico desfavorável. Presente em cerca de 16% dos pacientes. • O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas.[12] [13] [11] | plaquetas <100 x 10⁹/L (<100 x 10³/microlitro) |
| citometria de fluxo <ul style="list-style-type: none"> • A análise da citometria de fluxo do sangue periférico revela marcadores de superfície celular típicos da leucemia linfóide crônica (LLC) e o diagnóstico depende da detecção de imunofenótipos característicos. Os principais marcadores para diagnóstico de LLC incluem a imunoglobulina de superfície fraca, CD5, CD19, CD20 e CD23.[13] [11] • A análise de citometria de fluxo também pode identificar marcadores de prognóstico (por exemplo, proteína zeta-associada [ZAP-70], CD38 e CD49d).[15] [16] [17] [18] [19] Embora a expressão de ZAP-70, CD38 ou CD49d indique um prognóstico pior, não há nenhuma evidência sugerindo que o tratamento precoce melhore a sobrevida em pacientes com estes marcadores. | positiva para imunoglobulina de superfície fraca, CD5, CD19, CD20 e CD23; também pode mostrar CD38, CD49d e ZAP-70. |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|---|--|
| hibridização in situ fluorescente (FISH) <ul style="list-style-type: none"> O sangue periférico deve ser submetido à FISH para análise citogenética para ajudar a determinar o prognóstico e auxiliar as decisões de tratamento.[12] [13] [11] As anormalidades citogenéticas clássicas são del(13q14) (50%), del(11q) (18%) e del(17p) (7%). Certas deleções cromossômicas têm uma importância prognóstica. Por exemplo, pacientes com del(17p) têm um prognóstico desfavorável e são resistentes aos regimes quimioterápicos padrão.[23] [12] [13] [11] | variável; pode mostrar anormalidades citogenéticas como del(13q14), del(11q) ou del(17p) |
| análise genética molecular <ul style="list-style-type: none"> Usada para determinar o status das mutações da cadeia pesada de imunoglobulina (IgVH) e outras mutações genéticas (por exemplo, TP53), a fim de auxiliar no prognóstico e nas decisões de tratamento.[23] [1] O prognóstico é especialmente desfavorável em pacientes com mutação TP53.[9] Além disso, esses pacientes são resistentes aos regimes de quimioterapia padrão. Os pacientes com mutação IgVH têm um bom prognóstico e respondem bem à quimioterapia.[25] [26] [27] Outras mutações de potencial relevância clínica incluem NOTCH1, SF3B1, ATM e BIRC3; no entanto, seu papel na orientação do manejo da LLC requer mais investigação.[1] [11] [24] | variável; pode mostrar as mutações com IgVH ou TP53 |
| teste de antiglobulina direto (TAD) <ul style="list-style-type: none"> Solicitado se o paciente estiver anêmico. | o teste positivo sugere anemia hemolítica autoimune |
| níveis de imunoglobulina <ul style="list-style-type: none"> Solicitada se o paciente apresentar infecções recorrentes. | hipogamaglobulinemia |
| aspirado de medula óssea e biópsia por trefina <ul style="list-style-type: none"> O aspirado de medula óssea e a biópsia por trefina geralmente não são necessários para o diagnóstico. No entanto, eles podem ajudar a avaliar as citopenias (anemia, trombocitopenia), que podem ou não estar diretamente relacionadas a infiltração da medula óssea.[23] [12] [13] [11] Como esses fatores podem influenciar a susceptibilidade das citopenias induzidas por medicamentos, a biópsia da medula óssea por trefina é recomendada antes de se iniciar a terapia.[23] [12] [13] [11] | variável; pode mostrar infiltração da medula por células leucêmicas, redução do compartimento precursor hematopoético |
| Tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> O estadiamento baseia-se no exame físico e nas contagens sanguíneas.[12] [13] [11] A tomografia computadorizada (TC) geralmente não é necessária para a avaliação inicial ou o acompanhamento.[23] [12] [13] [11] A TC pode ser usada para determinar se há presença de adenopatia retroperitoneal, mediastinal ou hilar. | variável; pode mostrar hepatoesplenomegalia; adenopatia retroperitoneal ou mediastinal |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|----------------------------------|---|---|
| Fase leucêmica do linfoma | <ul style="list-style-type: none"> Sem características de diferenciação. | <ul style="list-style-type: none"> O linfoma de células do manto, o linfoma folicular e as células da leucemia linfoplasmocítica podem mimetizar morfológicamente a leucemia linfóide crônica (LLC). As células da LLC são positivas para CD5 e CD19 na citometria de fluxo. O linfoma de células do manto geralmente é negativo para CD23 e positivo para ciclina D1, enquanto as células da LLC são positivas para CD23 e negativas para ciclina D1. A hibridização in situ fluorescente de t(11;14) será positiva na maioria dos linfomas de células do manto (LCM), e negativa na LLC. |

Critérios de diagnóstico

Sistema de estadiamento de Rai[2]

- 0 = Linfocitose clonal ($>5 \times 10^9/L$ [$>5 \times 10^3/\text{microlitro}$]) no sangue ou na medula óssea (baixo risco)
- I = Linfocitose associada a linfadenopatia (risco intermediário)
- II = Linfocitose associada a hepatomegalia e/ou esplenomegalia, com ou sem linfadenopatia (risco intermediário)
- III = Linfocitose associada a anemia (hemoglobina $<100 \text{ g/L}$ [$<11 \text{ g/dL}$]), com ou sem organomegalia (alto risco)
- 4 = Linfocitose associada a trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$ [$<100 \times 10^3/\text{microlitro}$]), com ou sem anemia, hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia (alto risco)

Sistema de estadiamento de Binet[28]

- A = Hemoglobina $\geq 100 \text{ g/L}$ ($\geq 10 \text{ g/dL}$) e plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$ e <3 áreas linfóides aumentadas (baixo risco)
- B = ≥ 3 áreas linfóides aumentadas (baixo risco) com hemoglobina $\geq 100 \text{ g/L}$ ($\geq 10 \text{ g/dL}$) e plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$ (risco intermediário)
- C = Presença de anemia (hemoglobina $<100 \text{ g/L}$ [$<10 \text{ g/dL}$]) ou trombocitopenia (plaquetas $<100,000/\text{mm}^3$) com qualquer número de linfonodos aumentados (alto risco)

Índice Prognóstico Internacional da Leucemia Linfocítica Crônica (CLL-IPI)[29]

Um Índice Prognóstico Internacional para a LLC desenvolvido pelo grupo de trabalho CLL-IPI. O índice combina parâmetros genéticos, bioquímicos e clínicos em um modelo prognóstico para estratificar os pacientes em 4 grupos de risco distintos (baixo, intermediário, alto e muito alto) com prognósticos significativamente diferentes.

Os 5 fatores de prognóstico usados no índice são:

- Status de TP53 (sem anormalidades versus del(17p)/mutação TP53), ou ambos
- Status mutacional da cadeia pesada (IgVH) da imunoglobulina (com mutação versus sem mutação)
- Concentração de beta2-microglobulina sérica (≤ 3.5 mg/L versus > 3.5 mg/L)
- Estágio clínico (Binet A ou Rai 0 versus Binet B a C ou Rai I a IV)
- Idade (≤ 65 versus > 65 anos)

O CLL-IPI utiliza fatores modernos de prognóstico e pode proporcionar um prognóstico melhor na LLC; no entanto, ele requer mais avaliação em ensaios prospectivos.

Abordagem passo a passo do tratamento

A LLC é um câncer indolente que é incurável com tratamentos recorrentes. Regimes de quimioterapia podem alcançar a remissão completa, mas os pacientes, no final das contas, vão ter uma recidiva.[12] Imunoterapias (por exemplo, rituximabe, ofatumumabe, obinutuzumabe) se mostraram capazes de melhorar as taxas de sobrevida e remissão, particularmente quando combinadas com quimioterapia em regimes de quimioimunoterapia.[30] [31] Terapias direcionadas (por exemplo, ibrutinibe, idelalisibe, venetoclax) são a mais recente adição ao arsenal para o tratamento da LLC. Estes tratamentos são particularmente úteis em pacientes com um prognóstico desfavorável, tais como aqueles com doença refratária ou recorrente e com del(17p)/mutação TP53.

Indicações para tratamento imediato

O primeiro passo é identificar se o paciente necessita de tratamento imediato ou se o tratamento pode ser protelado.[22] As indicações geralmente aceitas para o tratamento são:

- Anemia ou trombocitopenia (Binet C; Rai III-IV)
- Doença sintomática (linfadenopatia dolorosa, febre, calafrios e perda de peso)
- Doença rapidamente progressiva (tempo de duplicação de linfócitos <6 meses) e aumento rápido dos órgãos (fígado/baço) e linfonodos
- Anemia hemolítica autoimune ou púrpura trombocitopênica idiopática refratária a terapia imunossupressora.

Pacientes com del(17p)/mutação TP53 também necessitam destas indicações antes de o tratamento imediato ser iniciado.

Tratamento de primeira linha

Pacientes assintomáticos com LLC em fase inicial (Binet A e B; Rai 0-II) não necessitam de tratamento imediato. É recomendada apenas a observação estrita.[11] [12] Os pacientes com doença em estágio Binet A0 ou Rai 0-II podem ser monitorados na atenção primária.[12]

Pacientes com doença sintomática ou LLC em estágio avançado (Binet C; Rai III-IV) devem ser geridos de acordo com o seu perfil citogenético e a sua capacidade funcional.[11] [12] As comorbidades devem ser avaliadas (por exemplo, usando a Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]) e levadas em conta ao se decidir o tratamento.[32] [33]

O tratamento de primeira linha para pacientes com boa capacidade funcional e citogenética favorável (nenhuma del(17p)/mutação TP53) deve ser a quimioimunoterapia consistindo em fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR).[11] [12] [34] [35] [36] A FCR é particularmente eficaz na indução de remissão em longo prazo em pacientes não previamente tratados com mutação da cadeia pesada de imunoglobulina (IgVH).[25] [26] [27] Pacientes selecionados com uma história de infecções recorrentes ou idade mais avançada (por exemplo, 65-70 anos) podem receber bendamustina além de rituximabe como tratamento de primeira linha, em vez de FCR, já que têm um menor risco de infecção grave; no entanto, isso é menos eficaz na indução de remissão.[37]

Pacientes com citogenética favorável e algumas comorbidades podem receber como tratamento de primeira linha um esquema contendo fludarabina em dose reduzida (FCR lite), ou um dos seguintes esquemas de tratamento:[11] [12] [38] [39] [40] [41] [42]

- bendamustina associada a rituximabe
- bendamustina associada a ofatumumabe
- clorambucila associada a ofatumumabe
- clorambucila associada a obinutuzumabe
- ibrutinibe como único agente

Os pacientes com citogenética favorável e capacidade funcional desfavorável devem receber clorambucila associada a obinutuzumabe como tratamento de primeira linha.^[40] Os esquemas de tratamento alternativos para esses pacientes incluem:^{[23] [11] [12]}

- clorambucila associada a rituximabe
- clorambucila associada a ofatumumabe
- ibrutinibe como único agente

Pacientes com citogenética desfavorável (ou seja, a presença de del(17p)/mutação TP53) respondem mal à quimioterapia baseada em fludarabina. Na ausência de protocolos clínicos específicos, o tratamento de primeira linha para estes pacientes deve ser com inibidores do receptor de células B (BCR) (ibrutinibe ou idelalisibe) que devem ser mantidos até a recidiva ou intolerância.^{[11] [43] [12]} ^[42] O ibrutinibe deve ser usado primeiro. Pacientes inadequados para ibrutinibe podem ser tratados com idelalisibe, que sempre deve ser combinado com rituximabe ou ofatumumabe. Pacientes inadequados para tratamento com ibrutinibe e idelalisibe podem ser tratados com inibidor de Bcl-2, venetoclax.

A US Food and Drug Administration (FDA) emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos relacionados a infecção com o idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos, e a FDA está atualmente revisando os achados.^[44] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency (EMA) fez uma recomendação aos médicos para garantir que o medicamento seja usado da forma mais segura possível, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar as contagens de leucócitos e a reativação de citomegalovírus. Eles também recomendam que o idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecção generalizada ou em pacientes anteriormente não tratados que têm LLC e del(17p)/mutação no TP53 (a menos que eles não possam receber qualquer tratamento alternativo e que sejam tomadas medidas para prevenir infecções).^[45]

Tratamento para recidiva tardia

Pacientes com citogenética favorável que sofrem recidiva após uma resposta inicial à quimioimunoterapia de primeira linha que dura pelo menos 24 a 36 meses (ou seja, recidiva tardia) podem repetir a quimioimunoterapia de primeira linha, se tolerada, ou mudar para o tratamento com inibidores de BCR (ibrutinibe, ou idelalisibe combinado com rituximabe ou ofatumumabe), que deve ser mantido até a recidiva ou intolerância.^{[11] [43] [12]} Mudar para o tratamento com inibidor de BCR pode ser mais conveniente nos pacientes que experimentaram toxicidade significativa durante o tratamento inicial com quimioimunoterapia. Os pacientes podem ser tratados com venetoclax, se o tratamento com ibrutinibe e idelalisibe tiver fracassado.^{[43] [46] [47]}

Pacientes com algumas comorbidades, capacidade funcional desfavorável ou del(17p)/mutação TP53 que sofrem recidiva tardia após o tratamento de primeira linha com ibrutinibe devem mudar para idelalisibe combinado com rituximabe ou ofatumumabe, que deve ser mantido até a recidiva ou intolerância.^[43] Os pacientes podem ser tratados com venetoclax, se o tratamento com ibrutinibe e idelalisibe tiver fracassado.^{[43] [46] [47]}

Se possível, os pacientes com recidiva devem ser considerados para tratamento dentro de um ensaio clínico, já que as opções de tratamento para estes pacientes evoluem continuamente.[12]

Tratamento para recidiva precoce ou doença refratária

Pacientes com citogenética favorável que sofrem recidiva dentro de 24 a 36 meses após o tratamento de primeira linha (ou seja, recidiva precoce) ou não respondem ao tratamento de primeira linha devem ser tratados com um esquema terapêutico diferente.[11] [43] [48] Por exemplo, pacientes com recidiva precoce após quimioimunoterapia de primeira linha (por exemplo, FCR) devem mudar para tratamento com inibidor de BCR (ibrutinibe ou idelalisibe). Nesta situação, o ibrutinibe pode ser fornecido como agente único ou em combinação com bendamustina associada a rituximabe,[49] [50] mas o idelalisibe sempre deve ser combinado com o rituximabe ou o ofatumumabe. O tratamento com inibidor de BCR deve continuar até recidiva ou intolerância. Os pacientes podem ser tratados com venetoclax, se o tratamento com ibrutinibe e idelalisibe tiver fracassado.[43] [46] [47] O ofatumumabe também pode ser considerado para os pacientes com recidiva precoce ou doença refratária, se já não tiver sido utilizado.

Pacientes com del(17p)/mutação TP53 que sofrem recidiva logo após o tratamento de primeira linha com ibrutinibe ou não respondem ao ibrutinibe devem mudar para idelalisibe combinado com rituximabe ou ofatumumabe, que deve ser mantido até a recidiva ou intolerância.[43] Os pacientes podem ser tratados com venetoclax, se o tratamento com ibrutinibe e idelalisibe tiver fracassado.[43] [46] [47]

Se for possível, os pacientes com recidiva ou doença refratária devem ser considerados para tratamento dentro de um ensaio clínico, já que as opções de tratamento para estes pacientes evoluem continuamente.[12]

Transplante alogênico de células-tronco

Pacientes com del(17p)/mutação TP53, recidiva precoce ou doença refratária têm um prognóstico desfavorável. Estes pacientes devem ser considerados para um transplante alogênico de células tronco se a remissão tiver sido alcançada após o tratamento clínico, mas só se eles tiverem boa capacidade funcional e uma baixa pontuação no índice de comorbidade para transplante de células hematopoiéticas (HCT-CI).[11] [12] [13] [51] [52] O HCT-CI foi desenvolvido como uma medida do estado de saúde para prever o risco de mortalidade após HCT. Este sistema de pontuação permite a integração das comorbidades e da idade na tomada de decisão clínica.

Embora nenhum ensaio clínico randomizado e controlado tenha avaliado a eficácia clínica dos transplantes alogênicos de célula-tronco em pacientes com LLC, estudos retrospectivos sugerem que eles melhoram a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em populações selecionadas de pacientes.[52] [53] [54] O uso do transplante autólogo não produz nenhum resultado melhor que a quimioterapia.[11]

Os algoritmos de tratamento atuais mudarão com a evolução da experiência com novos agentes, incluindo a necessidade definitiva de transplante alogênico de células-tronco na LLC de alto risco. A seleção dos pacientes adequados para transplante alogênico (com base em fatores específicos do paciente e relacionados ao transplante) e o envolvimento do paciente são fundamentais para a tomada de decisão de tratamento.[51]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Agudo (resumo) | | |
|--|---------|---|
| fase inicial assintomática (Binet A e B; Rai 0-II) | | |
| | 1a | observação |
| doença avançada (Binet C; Rai III-IV) ou sintomática | | |
| ■ sem del(17p)/mutação TP53: boa capacidade funcional | 1a | quimioimunoterapia ou ibrutinibe |
| ■ sem del(17p)/mutação TP53: capacidade funcional desfavorável | 1a | quimioimunoterapia ou ibrutinibe |
| ■ com del(17p)/mutação TP53: todos os pacientes | 1a | ibrutinibe ou idelalisibe ou venetoclax |
| | adjunto | transplante alogênico de células-tronco |

| Em curso (resumo) | | |
|--|---------|--|
| recidiva tardia | | |
| ■ sem del(17p)/mutação TP53 | 1a | repetir a quimioimunoterapia de primeira linha |
| | 1a | ibrutinibe ou idelalisibe ou venetoclax, ou considerar ensaio clínico |
| ■ com del(17p)/mutação TP53 | 1a | idelalisibe ou venetoclax, ou considerar ensaio clínico |
| | adjunto | transplante alogênico de células-tronco |
| recidiva precoce ou doença refratária | | |
| ■ sem del(17p)/mutação TP53 | 1a | ibrutinibe ou idelalisibe ou venetoclax ou ofatumumabe, ou considerar ensaio clínico |
| | adjunto | transplante alogênico de células-tronco |
| ■ com del(17p)/mutação TP53 | 1a | idelalisibe ou venetoclax, ou considerar ensaio clínico |
| | adjunto | transplante alogênico de células-tronco |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

fase inicial assintomática (Binet A e B; Rai 0-II)

1a observação

- » Pacientes assintomáticos com LLC em fase inicial (Binet A e B; Rai 0-II) não necessitam de tratamento imediato. Pacientes diagnosticados com estágio inicial da doença, muitas vezes não requerem tratamento por muitos anos.^[55] É recomendada apenas rigorosa observação.^{[11] [12] [13]}
- » Os pacientes com doença em estágio Binet A0 ou Rai 0-II podem ser monitorados na atenção primária.^[12]
- » Um hemograma completo com diferencial, citometria de fluxo e exame físico de rotina devem ser realizados todos os meses durante 3 meses e depois a cada 3 meses para acompanhar a progressão da doença.

doença avançada (Binet C; Rai III-IV) ou sintomática

- sem del(17p)/mutação TP53: boa capacidade funcional

1a quimioimunoterapia ou ibrutinibe

Opções primárias

FCR ou FCR lite

- » fludarabina
- e-
- » ciclofosfamida
- e-
- » rituximabe

OU

- » bendamustina
- e-
- » rituximabe

OU

- » bendamustina
- e-
- » ofatumumabe

OU

Agudo

» clorambucila
-e-
» ofatumumabe

OU

» clorambucila
-e-
» obinutuzumabe

OU

» ibrutinibe

» O tratamento de primeira linha para pacientes com boa capacidade funcional e citogenética favorável (nenhuma del(17p)/mutação TP53) deve ser a quimioimunoterapia consistindo em fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR).[11] [12] [34] [35] [36] FCR é particularmente eficaz na indução de remissão a longo prazo em pacientes não tratados previamente com mutação da cadeia pesada de imunoglobulina (IgVH).[25] [26] [27]

» Pacientes selecionados com uma história de infecções recorrentes ou idade mais avançada (por exemplo, 65-70 anos) podem receber bendamustina além de rituximabe como tratamento de primeira linha, em vez de FCR, já que têm um menor risco de infecção grave; no entanto, isso é menos eficaz na indução de remissão.[37]

» Pacientes com algumas comorbidades podem receber como tratamento de primeira linha um esquema terapêutico contendo fludarabina em dose reduzida (FCR lite), ou um dos seguintes esquemas: bendamustina associada a rituximabe; bendamustina associada a ofatumumabe; clorambucila associada a ofatumumabe; clorambucila e obinutuzumabe; ou ibrutinibe como agente único.[11] [12] [38] [39] [40] [41] [42]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ sem del(17p)/mutação TP53: capacidade funcional desfavorável

1a

quimioimunoterapia ou ibrutinibe

Opções primárias

» clorambucila
-e-
» obinutuzumabe

Agudo

Opções secundárias

» clorambucila
-e-
» rituximabe

OU

» clorambucila
-e-
» ofatumumabe

OU

» ibrutinibe

» Pacientes com citogenética favorável (ou seja, nenhuma del(17p)/mutação TP53) e capacidade funcional desfavorável devem receber clorambucila associada a obinutuzumabe como tratamento de primeira linha.[40]

» Os esquemas de tratamento alternativos para esses pacientes incluem: clorambucila associada a rituximabe; clorambucila associada a ofatumumabe; e ibrutinibe como agente único.[23] [11] [12]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ com del(17p)/mutação TP53: todos os pacientes

1a

ibrutinibe ou idelalisibe ou venetoclax

Opções primárias

» ibrutinibe

OU

» idelalisibe

-E-

» rituximabe

-ou-

» ofatumumabe

Opções secundárias

» venetoclax

» Pacientes com del(17p)/mutação TP53 respondem mal à quimioterapia baseada em fludarabina. Na ausência de protocolos clínicos específicos, o tratamento de primeira linha para estes pacientes deve ser com inibidores do receptor de células B (BCR) (ibrutinibe

Agudo

ou idelalisibe) que devem ser mantidos até a recidiva ou intolerância.[11] [43] [12] [42]

» O ibrutinibe deve ser usado primeiro. Pacientes inadequados para ibrutinibe podem ser tratados com idelalisibe, que sempre deve ser combinado com rituximabe ou ofatumumabe.

» A FDA emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos relacionados à infecção com idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos, e a FDA está atualmente revisando os achados.[44] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency (EMA) fez uma recomendação aos médicos para garantir que o medicamento seja usado da forma mais segura possível, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar as contagens de leucócitos e a reativação de citomegalovírus. Eles também recomendam que o idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecção generalizada ou em pacientes anteriormente não tratados que têm LLC e del(17p)/mutação no TP53 (a menos que eles não possam receber qualquer tratamento alternativo e que sejam tomadas medidas para prevenir infecções).[45]

» Pacientes inadequados para tratamento com ibrutinibe e idelalisibe podem ser tratados com inibidor de Bcl-2, venetoclax.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto **transplante alogênico de células-tronco**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes com del(17p)/mutação TP53 têm um prognóstico desfavorável. Estes pacientes devem ser considerados para transplante alogênico de células-tronco se a remissão tiver sido alcançada após tratamento clínico.[11] [12] [13] [52]

» Os pacientes devem ter boa capacidade funcional e uma pontuação baixa no índice de comorbidade de transplante de células hematopoiéticas (HCT-CI) para serem considerados para transplante alogênico de células tronco.[51]

Agudo

» Embora nenhum ensaio clínico randomizado e controlado tenha avaliado a eficácia clínica dos transplantes de célula-tronco em pacientes com LLC, estudos retrospectivos sugerem que eles melhoram a sobrevida global e a sobrevida livre da doença em populações selecionadas de pacientes.[52] [53] [54]

» O uso de transplante autólogo não produz nenhum melhor resultado que a quimioterapia.[11]

» Os algoritmos de tratamento atuais mudarão com a evolução da experiência com novos agentes, incluindo a necessidade definitiva de transplante alogênico de células-tronco na LLC de alto risco. A seleção dos pacientes adequados para transplante alogênico (com base em fatores específicos do paciente e relacionados ao transplante) e o envolvimento do paciente são fundamentais para a tomada de decisão de tratamento.[51]

Em curso

recidiva tardia

- sem del(17p)/mutação TP53

1a

repetir a quimioimunoterapia de primeira linha

» Pacientes com citogenética favorável que sofrem recidiva após uma resposta inicial à quimioimunoterapia de primeira linha que dura pelo menos 24 a 36 meses (ou seja, recidiva tardia) podem repetir a quimioimunoterapia de primeira linha, se tolerada.[11] [43] [12]

» Pacientes que sofreram toxicidade significativa durante o tratamento inicial com quimioimunoterapia podem preferir mudar para tratamento com inibidores de receptores de células B (ibrutinibe ou idelalisibe) em vez de repetir a quimioimunoterapia de primeira linha.

1a

ibrutinibe ou idelalisibe ou venetoclax, ou considerar ensaio clínico

Opções primárias

» ibrutinibe

OU

» idelalisibe

--E--

» rituximabe

Em curso

-ou-

» ofatumumabe

Opções secundárias

» venetoclax

» Os pacientes com citogenética favorável que sofrem recidiva tardia após uma resposta inicial à quimioimunoterapia de primeira linha podem mudar para um tratamento com inibidor de receptores de células B (BCR) (por exemplo, ibrutinibe ou idelalisibe combinado com rituximabe ou ofatumumabe) em vez de repetir a quimioimunoterapia de primeira linha.[11] [43] [12] Esta opção pode ser mais conveniente nos pacientes que tiverem experimentado toxicidade significativa durante o tratamento inicial com quimioimunoterapia.

» Pacientes com algumas comorbidades ou capacidade funcional desfavorável que sofrem recidiva tardia após o tratamento de primeira linha com ibrutinibe devem mudar para idelalisibe combinado com rituximabe ou ofatumumabe.[43]

» Os pacientes que recebem ibrutinibe ou idelalisibe devem manter este tratamento até a recidiva ou intolerância.

» A FDA emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos relacionados à infecção com idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos, e a FDA está atualmente revisando os achados.[44] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency (EMA) fez uma recomendação aos médicos para garantir que o medicamento seja usado da forma mais segura possível, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar as contagens de leucócitos e a reativação de citomegalovírus. Eles também recomendam que o idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecção generalizada.[45]

» Os pacientes podem ser tratados com venetoclax, se o tratamento com ibrutinibe e idelalisibe tiver fracassado.[43] [46] [47]

» Se possível, os pacientes com recidiva devem ser considerados para tratamento dentro de um ensaio clínico, já que as opções

Em curso

■ com del(17p)/mutação TP53

1a

de tratamento para estes pacientes evoluem continuamente.[12]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

idelalisibe ou venetoclax, ou considerar ensaio clínico

Opções primárias

» idelalisibe

--E--

» rituximabe

-ou-

» ofatumumabe

Opções secundárias

» venetoclax

» Pacientes com del(17p)/mutação TP53 que sofrem recidiva após um período de 24 a 36 meses em seguida ao tratamento de primeira linha com ibrutinibe (ou seja, recidiva tardia) devem mudar para idelalisibe.[43]

» O idelalisibe sempre deve ser combinado com rituximabe ou ofatumumabe, e este tratamento deve ser mantido até a recidiva ou intolerância.

» A FDA emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos relacionados à infecção com idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos, e a FDA está atualmente revisando os achados.[44] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency (EMA) fez uma recomendação aos médicos para garantir que o medicamento seja usado da forma mais segura possível, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar as contagens de leucócitos e a reativação de citomegalovírus. Eles também recomendam que o idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecção generalizada.[45]

» Os pacientes podem ser tratados com venetoclax, se o tratamento com ibrutinibe e idelalisibe tiver fracassado.[43] [46] [47]

» Se possível, os pacientes com recidiva devem ser considerados para tratamento dentro de um ensaio clínico, já que as opções

Em curso

adjunto

de tratamento para estes pacientes evoluem continuamente.[12]

transplante alogênico de células-tronco

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes com del(17p)/mutação TP53 têm um prognóstico desfavorável. Estes pacientes devem ser considerados para transplante alogênico de células-tronco se a remissão tiver sido alcançada após tratamento clínico.[11] [12] [13] [52]

» Os pacientes devem ter boa capacidade funcional e uma pontuação baixa no índice de comorbidade de transplante de células hematopoiéticas (HCT-CI) para serem considerados para transplante alogênico de células tronco.[51]

» Embora nenhum ensaio clínico randomizado e controlado tenha avaliado a eficácia clínica dos transplantes de célula-tronco em pacientes com LLC, estudos retrospectivos sugerem que eles melhoram a sobrevida global e a sobrevida livre da doença em populações selecionadas de pacientes.[52] [53] [54]

» O uso de transplante autólogo não produz nenhum melhor resultado que a quimioterapia.[11]

» Os algoritmos de tratamento atuais mudarão com a evolução da experiência com novos agentes, incluindo a necessidade definitiva de transplante alogênico de células-tronco na LLC de alto risco. A seleção dos pacientes adequados para transplante alogênico (com base em fatores específicos do paciente e relacionados ao transplante) e o envolvimento do paciente são fundamentais para a tomada de decisão de tratamento.[51]

recidiva precoce ou doença refratária

- sem del(17p)/mutação TP53

1a

ibrutinibe ou idelalisibe ou venetoclax ou ofatumumabe, ou considerar ensaio clínico

Opções primárias

» ibrutinibe

OU

» ibrutinibe
-e-

Em curso

» rituximabe

-e-

» bendamustina

OU

» idelalisibe

-E-

» rituximabe

-ou-

» ofatumumabe

OU

» ofatumumabe

Opções secundárias

» venetoclax

» Pacientes com citogenética favorável que sofrem recidiva dentro de 24 a 36 meses após o tratamento de primeira linha (ou seja, recidiva precoce) ou não respondem ao tratamento de primeira linha devem ser tratados com um esquema terapêutico diferente.[11] [43] [48]

» Por exemplo, pacientes com recidiva precoce após quimioimunoterapia de primeira linha devem mudar para tratamento com inibidor de BCR (ibrutinibe ou idelalisibe). Nesta situação, o ibrutinibe pode ser fornecido como agente único ou em combinação com bendamustina associada a rituximabe.[49] [50] O idelalisibe sempre deve ser combinado com rituximabe ou ofatumumabe

» Os pacientes que recebem ibrutinibe ou idelalisibe devem manter este tratamento até a recidiva ou intolerância.

» A FDA emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos relacionados à infecção com idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos, e a FDA está atualmente revisando os achados.[44] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency (EMA) fez uma recomendação aos médicos para garantir que o medicamento seja usado da forma mais segura possível, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar as contagens de leucócitos e a reativação de citomegalovírus.

Em curso

Eles também recomendam que o idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecção generalizada.[45]

» Os pacientes podem ser tratados com venetoclax, se o tratamento com ibrutinibe e idelalisibe tiver fracassado.[43] [46] [47]

» O ofatumumabe também pode ser considerado para pacientes com recidiva precoce ou doença refratária, se já não tiver sido usado.

» Se for possível, os pacientes com recidiva ou doença refratária devem ser considerados para tratamento dentro de um ensaio clínico, já que as opções de tratamento para estes pacientes evoluem continuamente.[12]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto **transplante alogênico de células-tronco**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes com recidiva precoce ou doença refratária têm um prognóstico desfavorável. Estes pacientes devem ser considerados para transplante alogênico de células-tronco se a remissão tiver sido alcançada após tratamento clínico.[11] [12] [13] [52]

» Os pacientes devem ter boa capacidade funcional e uma pontuação baixa no índice de comorbidade de transplante de células hematopoiéticas (HCT-CI) para serem considerados para transplante alogênico de células tronco.[51]

» Embora nenhum ensaio clínico randomizado e controlado tenha avaliado a eficácia clínica dos transplantes de célula-tronco em pacientes com LLC, estudos retrospectivos sugerem que eles melhoram a sobrevida global e a sobrevida livre da doença em populações selecionadas de pacientes.[52] [53] [54]

» O uso de transplante autólogo não produz nenhum melhor resultado que a quimioterapia.[11]

» Os algoritmos de tratamento atuais mudarão com a evolução da experiência com novos agentes, incluindo a necessidade definitiva de transplante alogênico de células-tronco na LLC de alto risco. A seleção dos pacientes adequados para transplante alogênico (com

Em curso

■ com del(17p)/mutação TP53

1a

base em fatores específicos do paciente e relacionados ao transplante) e o envolvimento do paciente são fundamentais para a tomada de decisão de tratamento.[51]

idelalisibe ou venetoclax, ou considerar ensaio clínico**Opções primárias**

» idelalisibe

--E--

» rituximabe

-ou-

» ofatumumabe

Opções secundárias

» venetoclax

» Pacientes com del(17p)/mutação TP53 que sofrem recidiva dentro de 24 a 36 meses após o tratamento de primeira linha com ibrutinibe (ou seja, recidiva precoce) ou não respondem ao ibrutinibe devem mudar para idelalisibe.[43]

» O idelalisibe sempre deve ser combinado com rituximabe ou ofatumumabe, e este tratamento deve ser mantido até a recidiva ou intolerância.

» A FDA emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos relacionados à infecção com idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos, e a FDA está atualmente revisando os achados.[44] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency (EMA) fez uma recomendação aos médicos para garantir que o medicamento seja usado da forma mais segura possível, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar as contagens de leucócitos e a reativação de citomegalovírus. Eles também recomendam que o idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecção generalizada.[45]

» Os pacientes podem ser tratados com venetoclax, se o tratamento com ibrutinibe e idelalisibe tiver fracassado.[43] [46] [47]

» Se for possível, os pacientes com recidiva ou doença refratária devem ser considerados para tratamento dentro de um ensaio clínico, já que as opções de tratamento para estes pacientes evoluem continuamente.[12]

Em curso

adjunto

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

transplante alogênico de células-tronco

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes com del(17p)/mutação TP53, recidiva precoce ou doença refratária têm um prognóstico desfavorável. Estes pacientes devem ser considerados para transplante alogênico de células-tronco se a remissão tiver sido alcançada após tratamento clínico.[11] [12] [13] [52]

» Os pacientes devem ter boa capacidade funcional e uma pontuação baixa no índice de comorbidade de transplante de células hematopoiéticas (HCT-CI) para serem considerados para transplante alogênico de células tronco.[51]

» Embora nenhum ensaio clínico randomizado e controlado tenha avaliado a eficácia clínica dos transplantes de célula-tronco em pacientes com LLC, estudos retrospectivos sugerem que eles melhoram a sobrevida global e a sobrevida livre da doença em populações selecionadas de pacientes.[52] [53] [54]

» O uso de transplante autólogo não produz nenhum melhor resultado que a quimioterapia.[11]

» Os algoritmos de tratamento atuais mudarão com a evolução da experiência com novos agentes, incluindo a necessidade definitiva de transplante alogênico de células-tronco na LLC de alto risco. A seleção dos pacientes adequados para transplante alogênico (com base em fatores específicos do paciente e relacionados ao transplante) e o envolvimento do paciente são fundamentais para a tomada de decisão de tratamento.[51]

Novidades

Lenalidomida

Em ensaios de fase III, a lenalidomida (um agente imunomodulador) reduziu o risco relativo de progressão em pacientes com LLC.^[56] ^[57] Não houve diferença significativa na sobrevida global entre a lenalidomida e o placebo em um ensaio.^[57]

Acalabrutinibe

O acalabrutinibe é um inibidor seletivo irreversível da tirosina quinase de Bruton (BTK). Em um pequeno ensaio não controlado de fase I/II em pacientes com recidiva de LLC, 85% dos pacientes tiveram resposta parcial ao acompanhamento médio de 14.3 meses e 10% tiveram resposta parcial com linfocitose.^[58] A maioria dos eventos adversos foi de grau 1 (leve) ou 2 (moderado).

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser monitorados mensalmente por 3 meses com exame físico detalhado e hemograma completo com diferencial. Após 3 meses, os pacientes devem ser reavaliados em intervalos de 3 meses para monitorar para a recidiva e complicações relacionadas à terapia.

O International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) desenvolveu definições para os critérios de resposta.^[13] A avaliação da resposta incluindo a detecção de doença residual mínima (DRM) envolve citometria de fluxo e também exames moleculares adicionais. Tais análises não são de rotina, mas são utilizadas cada vez mais em centros especializados. Elas podem ser realizadas no sangue periférico e em amostras da medula óssea.

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| reativação do citomegalovírus (CMV) induzida pelo tratamento | curto prazo | alta |
| <p>Os pacientes que recebem quimioterapia baseada em fludarabina ou idelalisibe (um inibidor de receptores de células B) correm um alto risco de reativação do CMV.</p> <p>As diretrizes recomendam que a viremia do CMV deve ser mensurada pelo menos a cada 2 a 3 semanas nos pacientes que recebem quimioterapia baseada em fludarabina ou idelalisibe, e que a consulta com um especialista de doenças infecciosas pode ser necessária.^[23]</p> | | |
| febre neutropênica induzida por quimioterapia | curto prazo | média |
| <p>A maioria dos agentes quimioterápicos é citotóxico para as células progenitoras da medula óssea, bem como para as células tumorais. Os leucócitos são destruídos e não podem auxiliar o hospedeiro a combater infecções.</p> <p>A fonte microbiana deve ser identificada e antibióticos apropriados devem ser usados para combater a infecção. O fator estimulador de colônias de granulócitos é administrado como profilaxia para aumentar a contagem de neutrófilos.</p> | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| síndrome da lise tumoral induzida por quimioterapia | curto prazo | média |
| <p>Isto ocorre como consequência da morte rápida de células tumorais após uma terapia citotóxica e é observada mais comumente em pacientes com uma contagem leucocitária $> 50 \times 10^9/L$ ($> 50 \times 10^3/\text{microlitros}$) (especialmente se for usado o rituximabe).</p> <p>As células tumorais que estão morrendo liberam ácido úrico, fosfato e outros eletrólitos. O ácido úrico pode causar nefropatia e insuficiência renal, e os desequilíbrios eletrolíticos podem causar arritmia. Se não for tratada, essa complicação é fatal.</p> <p>É necessária a rápida correção das anormalidades eletrolíticas. Dependendo das anormalidades eletrolíticas, bicarbonato ou fluidoterapia intravenosa são necessários. Casos graves podem exigir hemodiálise. Em casos rapidamente progressivos, a rasburicase pode ser usada para reduzir de imediato os níveis de ácido úrico.</p> <p>Alopurinol e hidratação agressiva podem ser usados como profilaxia antes da quimioterapia.</p> | | |
| hipogamaglobulinemia | curto prazo | média |
| <p>Os linfócitos da leucemia linfóide crônica (LLC) são disfuncionais e não podem produzir os anticorpos necessários para combater os agentes microbianos. Os pacientes frequentemente apresentam deficiência de imunoglobulina G (IgG), A (IgA) ou M (IgM). Essas imunoglobulinas são importantes para a defesa do hospedeiro contra os organismos microbianos e sua deficiência resulta em aumento do risco de infecção.</p> <p>Imunoglobulina intravenosa pode ser administrada mensalmente em pacientes com uma história comprovada de infecção recorrente.</p> | | |
| anemia hemolítica autoimune | curto prazo | média |
| <p>Ocorre em 5% a 25% dos pacientes com LLC.[60]</p> <p>A patogênese das citopenias autoimunes na LLC é clara, mas pode envolver a apresentação de antígeno por células LLC, levando à produção de anticorpos por células B normais.[20]</p> <p>Os corticosteroides e os agentes imunossupressores são indicados para interromper a hemólise.</p> | | |
| púrpura trombocitopênica imune | curto prazo | média |
| <p>Ocorre em 1% a 5% dos pacientes com LLC.[60]</p> <p>A patogênese das citopenias autoimunes na LLC é clara, mas pode envolver a apresentação de antígeno por células LLC, levando à produção de anticorpos por células B normais.[20]</p> <p>Os corticosteroides e os agentes imunossupressores são indicados para interromper a destruição plaquetária.</p> | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| malignidades secundárias | longo prazo | baixa |
| Os pacientes com LLC apresentam maior incidência de malignidade secundária relacionada com a doença e com seu tratamento. Os tipos comuns de câncer são de pele, gastrointestinal e de pulmão. | | |
| transformação de Richter | variável | média |
| Em 15% dos casos, a LLC pode subitamente se transformar em um linfoma não Hodgkin de alto grau. Isso geralmente se manifesta com o início súbito dos sintomas B, linfadenopatia progressiva e altos níveis séricos de lactato desidrogenase. O prognóstico é desfavorável.[61] | | |
| doença pulmonar intersticial induzida por quimioterapia | variável | baixa |
| Foi relatado que a fludarabina causa toxicidades pulmonares como a doença pulmonar intersticial. Isso pode ser tratado com a supressão do medicamento e corticosteroides. | | |

Prognóstico

Taxas de remissão completa de 25% a 50% podem ser alcançadas com o tratamento de primeira linha. No entanto, as taxas de recidiva são altas, com a maioria dos pacientes precisando de tratamento adicional após 2 a 3 anos. Estudos epidemiológicos mostram maiores sobrevida e taxas de remissão com a disponibilidade das imunoterapias,[59] mas as melhoras na sobrevida global ainda não foram demonstradas para as terapias direcionadas mais recentes.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Chronic lymphocytic leukaemia

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

Best practice in lymphoma diagnosis and reporting

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2010

Internacional

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

Publicado por: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

Última publicação em:
2008

América do Norte

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

Haematological cancers: improving outcomes

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Europa

Chronic lymphocytic leukaemia

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

Rituximab for first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2009

Management of chronic lymphocytic leukemia

Publicado por: Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation

Última publicação em:
2006

Internacional

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

Publicado por: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

Última publicação em:
2008

América do Norte

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Artigos principais

- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al.; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v78-v84. [Texto completo](#)
- Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:440-9. [Texto completo](#)
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56. [Texto completo](#)
- Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1403-12.
- Oscier D, Dearden C, Erem E, et al; Writing group: On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012 Dec;159(5):541-64. [Texto completo](#)
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):928-42.
- Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1873-83.
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997-1007. [Texto completo](#)
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213-23. [Texto completo](#)
- Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4634-41. [Texto completo](#)

Referências

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. [Texto completo](#)

2. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975 Aug;46(2):219-34. [Texto completo](#)
3. Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, et al. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. *Am J Hematol*. 1988 Nov;29(3):152-63.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30.
5. Cancer Research UK. Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) incidence statistics. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
6. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: leukemia - chronic lymphocytic leukemia (CLL). 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Matasar MJ, Ritchie EK, Consedine N, et al. Incidence rates of the major leukemia subtypes among US Hispanics, Blacks, and non-Hispanic Whites. *Leuk Lymphoma*. 2006 Nov;47(11):2365-70.
8. Martínez-Trillos A, Quesada V, Villamor N, et al. Recurrent gene mutations in CLL. *Adv Exp Med Biol*. 2013;792:87-107.
9. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4473-9.
10. Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia*. 2013 Apr;27(5):1100-6.
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al.; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v78-v84. [Texto completo](#)
12. Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:440-9. [Texto completo](#)
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56. [Texto completo](#)
14. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1403-12.
15. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848-54. [Texto completo](#)
16. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840-7. [Texto completo](#)

17. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):893-901. [Texto completo](#)
18. Oscier DG, Gardiner AN, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood*. 2002 Aug 15;100(4):1177-84. [Texto completo](#)
19. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C, et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 20;32(9):897-904. [Texto completo](#)
20. Tsang M, Parikh SA. A concise review of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017 Feb;12(1):29-38.
21. Mauro FR, Giammartini E, Gentile M, et al. Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1117-20. [Texto completo](#)
22. Oscier D, Dearden C, Erem E, et al; Writing group: On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012 Dec;159(5):541-64. [Texto completo](#)
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Oct 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
24. Rossi D, Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer*. 2016 Apr 12;114(8):849-54. [Texto completo](#)
25. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):303-9. [Texto completo](#)
26. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015 Oct 15;126(16):1921-4. [Texto completo](#)
27. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208-15. [Texto completo](#)
28. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198-206.
29. International CLL-IPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet. Oncology*. 2016 Jun;17(6):779-90. [Texto completo](#)
30. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017 Sep;92(9):946-65. [Texto completo](#)

31. Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M, et al. Modern treatment in chronic lymphocytic leukemia: impact on survival and efficacy in high-risk subgroups. *Cancer Med*. 2014 Jun;3(3):555-64. [Texto completo](#)
32. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1926-31.
33. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1582-7.
34. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1414-20.
35. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4079-88. [Texto completo](#)
36. National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for first line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Jul 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
37. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):928-42.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Feb 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
39. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(1):67-77. [Texto completo](#)
40. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1101-10. [Texto completo](#)
41. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1873-83.
42. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2425-37.
43. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations. Jun 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
44. US Food and Drug Administration. FDA alerts healthcare professionals about clinical trials with Zydelig (idelalisib) in combination with other cancer medicines. Mar 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)

45. European Medicines Agency. PRAC concludes review of Zydelig and issues updated recommendations for use. Jul 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
46. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):311-22. [Texto completo](#)
47. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):768-78. [Texto completo](#)
48. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997-1007. [Texto completo](#)
49. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213-23. [Texto completo](#)
50. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):200-11. [Texto completo](#)
51. Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3249-56. [Texto completo](#)
52. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):12-7.
53. Dreger P, Stilgenbauer S, Benner A, et al. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk-matched analysis based on the VH gene mutational status. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2850-8. [Texto completo](#)
54. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Behera M, et al. Systematic review of high dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: what is the published evidence? *Br J Haematol*. 2007 Oct;139(2):234-42.
55. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4634-41. [Texto completo](#)
56. Fink AM, Bahlo J, Robrecht S, et al. Lenalidomide maintenance after first-line therapy for high-risk chronic lymphocytic leukaemia (CLLM1): final results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2017 Oct;4(10):e475-86.
57. Chanan-Khan AA, Zaritskey A, Egyed M, et al. Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e534-43.

58. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):323-32. [Texto completo](#)
59. da Cunha-Bang C, Simonsen J, Rostgaard K, et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood Cancer J*. 2016 Nov 11;6(11):e499. [Texto completo](#)
60. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4771-6. [Texto completo](#)
61. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2343-51. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|--------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,000 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Vidhya Murthy, MBBS, MRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

Department of Haematology & Stem Cell Transplantation, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: VM declares that she received a consultancy fee from Janssen, and a grant from Takeda for the ASH Annual Meeting 2014.

Shankaranarayana Paneesha, MD, FRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

Department of Haematology & Stem Cell Transplantation, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: SP declares that he has received consultancy and speaker fees from Janssen, Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, and Takeda.

// Reconhecimentos:

Dr Vidhya Murthy and Dr Shankaranarayana Paneesha would like to gratefully acknowledge Dr Robert Chen, a previous contributor to this monograph. RC declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Daniel Catovsky, MD, FRCP, FRCPath, DSc, FMedSc

Consultant Haemato-oncologist

Section of Haemato-Oncology, The Institute of Cancer Research, Sutton, UK

DIVULGAÇÕES: DC declares that he has no competing interests.

Paolo F. Caimi, MD

Associate Professor

Department of Medicine, Case Western Reserve University, Case Comprehensive Cancer Center, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: PFC has received honoraria from Celgene for participation in a speaker bureau, and from Kite Pharma for participation in an advisory board.