

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco -  
HEMOPE

**PROTOSCOLOS DE TRATAMENTO  
DE DOENÇAS HEMATOLÓGICAS**

*LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA*

Versão 00/2015

## **ELABORAÇÃO**

Dra. Renata Lygia Vieira Vasconcelos

**SUMÁRIO**

	Pág.
1. Introdução	4
2. Avaliação clínico-laboratorial	4
3. Escores prognósticos	4
4. Outros marcadores prognósticos	5
5. Tratamento	5
6. Recaída/refratariedade	7
7. Profiláticos	7
8. Medicções pré-QT	7

## 1 – INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica Crônica é a desordem linfoproliferativa clonal, caracterizada pelo aumento progressivo de linfócitos maduros no sangue periférico e em tecidos linfóides. Contagem sustentada de linfócitos, de aspecto maduro em SP  $\geq 5 \times 10^9/\mu\text{L}$ , associada à comprovação de monoclonalidade por imunofenotipagem em sangue periférico. É a leucemia mais comum em adultos, com média de idade de 70 anos.

## 2 - AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

- História clínica e Exame físico
- Status performance (ECOG)
- Hemograma
- Função renal e hepática
- TP, TTPA e fibrinogênio
- B2-microglobulina
- DHL
- Ácido úrico
- Sorologias (Hep B, Hep C, HIV, HTLV)
- Teste de coombs direto (se sinais de hemólise)
- Eletroforese de proteínas séricas
- BMO (antes de iniciar tratamento)
- Citogenética / FISH (quando disponível)
- Imunofenotipagem de sangue periférico
- Tomografias cervical, tórax, abdome superior e pelve com contraste preferencialmente

## 3 - ESCORES PROGNÓSTICOS

RAI	
Estadio	Linfocitose
Estadio I	Estadio 0 + aumento de linfonodos
Estadio II	Estadio 0-I + hepato e/ou esplenomegalia
Estadio III	Estadio 0-II + anemia (hb < 11g/dL)
Estadio IV	Estadio 0-III + trombocitopenia

**Baixo risco – Estadio 0**

**Risco intermediário – Estádios I e II**

**Alto risco – Estadio III e IV**

**BINET**

Estadio	Descrição
Estadio A	< 3 sítios linfóides envolvidos
Estadio B	≥ 3 sítios linfóides envolvidos
Estadio C	Hb < 10g/dL e/ou Plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> + qualquer números de sítios linfóides envolvidos

**Obs1:** consideram-se 5 áreas: cervical, axilar, inguinal, fígado e baço.

**Obs2:** devem-se excluir outras causas de anemia ou plaquetopenia.

**4 - OUTROS MARCADORES PROGNÓSTICOS**

- Anormalidades genéticas
  - Del 13q e trissomia do 12 (favorável)
  - Del11q e del17(p) (desfavorável)
- Níveis séricos B2-microglobulina
- CD38 (≥30%)
- ZAP 70 (≥20%)
- Status de mutação do IGHV\* – Não mutada pior prognóstico
- Mutações TP53\*
- Tempo de duplicação linfocitária (TDL) em 06 meses

\* quando disponíveis

**5 – TRATAMENTO**

- **Indicações:**
  - Sintomas constitucionais;
  - Anemia e/ou plaquetopenia autoimune não responsiva a tratamento;
  - Evidências de falência da MO – Estádios avançados (Binet C ou RAI III e IV);
  - Esplenomegalia maciça (> 6cm), progressiva ou sintomática;
  - Linfonodomegalia maciça (> 10cm), progressiva ou sintomática;
  - Aumento de contagem de linfócitos > 50%, em dois meses ou TDL < 6 meses;
  - Infecção de repetição.
- **Assintomático → Expectação**
- **Pacientes sintomáticos, < 70 anos, bom status performance, sem comorbidades**
  - RFC (Rituximabe, fludarabina, ciclofosfamida)
- 1ª linha de tratamento
- evitar Fludarabina nos casos de anemia hemolíticas
  - ✓ Rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> / EV/ D1 no primeiro ciclo
  - ✓ Rituximabe 500mg/m<sup>2</sup> / EV/ D1 a partir do segundo ciclo
  - ✓ Fludarabina 25mg/m<sup>2</sup>/EV/ D1 a D3
  - ✓ Ciclofosfamida 250mg/m<sup>2</sup>/EV/ D1 a D3
- 28/28dias – Total: 4 - 6 ciclos de acordo com a resposta
  - FR
  - ✓ Rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> / EV/ D1

✓ Fludarabina 30mg/m<sup>2</sup>/EV/ D1 a D3

- Outras opções:
- R-CHOP
- Nos casos de anemia hemolítica auto-imune

- **Pacientes sintomáticos, ≥ 70 anos, com comorbidades**

- **RC (clorambucil + rituximabe)**

Rituximabe 375mg/m<sup>2</sup>/ EV / D1

Clorambucil 0,5mg/kg no D1 e no D15

28/28 dias - 6 ciclos

- **Clorambucil** 0,03 – 0,1mg / kg / dia contínuo até melhora dos sintomas que motivaram o tratamento

- **FCR-lite**

- Fludara 20mg / m<sup>2</sup> /dia D1 – D3
- Ciclofosfamida 150mg / m<sup>2</sup> / dia D1 – D3
- Rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> / EV/ D1 no primeiro ciclo
- Rituximabe 500mg/m<sup>2</sup> / EV/ D1 a partir do segundo ciclo
- R-CVP

- **Pacientes com del 11 ou del 17**

Avaliar TCTH alogênico

Solumedrol + Rituximab

Solumedrol 1g / m<sup>2</sup> / EV / D1 a D3 a cada 28 dias

Rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> / EV/ por semana, total de 12 semanas

- RFC
- Rituximabe + clorambucil

- **Novas possibilidades terapêuticas:**

- Ibrutinibe
- Obinutuzumabe + Clorambucil
- Alemtuzumabe com ou sem rituximabe
- Alemtuzumabe + corticoide
- Ofatumumabe
- Bendamustina
- Lenalidomida
- Idelalisibe

**Critérios de resposta**

Parâmetros	RC	RP	PD
Linfadenopatia	Nenhum >1,5cm	Redução 50%	Aumento 50%
Hepatomegalia	0	Redução 50%	Aumento 50%
Esplenomegalia	0	Redução 50%	Aumento 50%
MO	Normocelular, <30% de linfócitos, sem nódulos linfóides	Redução de 50% no infiltrado ou nódulos linfóides	
Linfócitos em SP	< 4000	Redução 50%	Aumento 50%
Plaquetas	>100.000	Aumento 50%	Redução 50%
Hemoglobina	>11	Aumento 50%	Redução 50%
Neutrófilos	>1500	Aumento 50%	Redução 50%

RC: Resposta completa

RP: Resposta parcial

PD: Progressão de doença

## 6 - RECAÍDA/REFRATARIEDADE

- Progressão de doença após seis meses de RC ou RP ou falha em alcançar resposta;
- Indicações de re-tratamento → mesmos critérios para a primeira indicação;
- Escolha terapêutica vai depender da qualidade e duração da resposta alcançada com o tratamento inicial.

SLD > média esperada – retratar com o mesmo esquema (1-3 anos)

SLD < média esperada – Mudança de esquema – estudos clínicos –novas drogas.

## 7 - PROFILÁTICOS

- Aciclovir 200mg – 02 comprimidos, por via oral, de 12/12hrs;
- Sulfametoxazol/trimetoprim 400/80mg – 01 comprimido, por via oral, de 12/12hrs;
- Alopurinol 300mg – 01 comprimido, 1 vez ao dia, por via oral;
- Omeprazol 40mg – 01 comprimido, pela manhã, em jejum.

## 8 - MEDICAÇÕES PRÉ-QT

- Ondansetrona 8mg + Soro fisiológico 0,9% 50ml, por via endovenosa, 30 minutos antes da QT