

**Tema:** Leucemia Linfocítica Crônica

**Versão nº 01**

**Protocolo nº 305**

**1ª Versão:** março de 2022

**Atualização:** NA

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	1
INTRODUÇÃO.....	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
FLUXOGRAMA.....	3
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	4
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS.....	4
ESTADIAMENTO.....	5
OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS.....	6
AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL.....	6
INDICAÇÃO DE TRATAMENTO.....	8
ESQUEMAS DE TRATAMENTO.....	9
RECAÍDA E REFRATARIEDADE.....	10
AVALIAÇÃO DE RESPOSTA.....	11
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO.....	11
MONITORAMENTO.....	11
CONFLITOS DE INTERESSE.....	11
REFERÊNCIAS.....	12
SIGLAS.....	14
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	15

## **INTRODUÇÃO**

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma desordem linfoproliferativa caracterizada pela proliferação de linfócitos B de origem clonal. Ela e o linfoma linfocítico de pequenas células são considerados pela Organização Mundial de Saúde como uma mesma entidade - o que os diferencia é a apresentação primariamente nodal que o linfoma tem, enquanto a LLC se apresenta na medula óssea e no sangue periférico.

Essas entidades são consideradas linfomas não Hodgkin indolentes, e representam 30% de todas as leucemias nos Estados Unidos, sendo uma doença predominantemente do idoso, com mediana de idade ao diagnóstico de 70 anos. Diferentemente de outros tipos de leucemia, a LLC frequentemente mostra progressão lenta, com sintomas clínicos tardiamente manifestos, o que dificulta o diagnóstico precoce.

A grande maioria dos pacientes não exibe sintomas na ocasião do diagnóstico, e a suspeita frequentemente surge em exames de rotina. Nos pacientes sintomáticos, os achados mais comuns são linfadenomegalia generalizada, perda de peso e fadiga. O achado hematológico característico é a linfocitose persistente de linfócitos maduros. O limite para o diagnóstico é de 5.000 linfócitos/mm<sup>3</sup> e, geralmente, o número de linfócitos aumenta com a progressão da doença. Aproximadamente 20% dos pacientes apresenta anemia ou plaquetopenia.

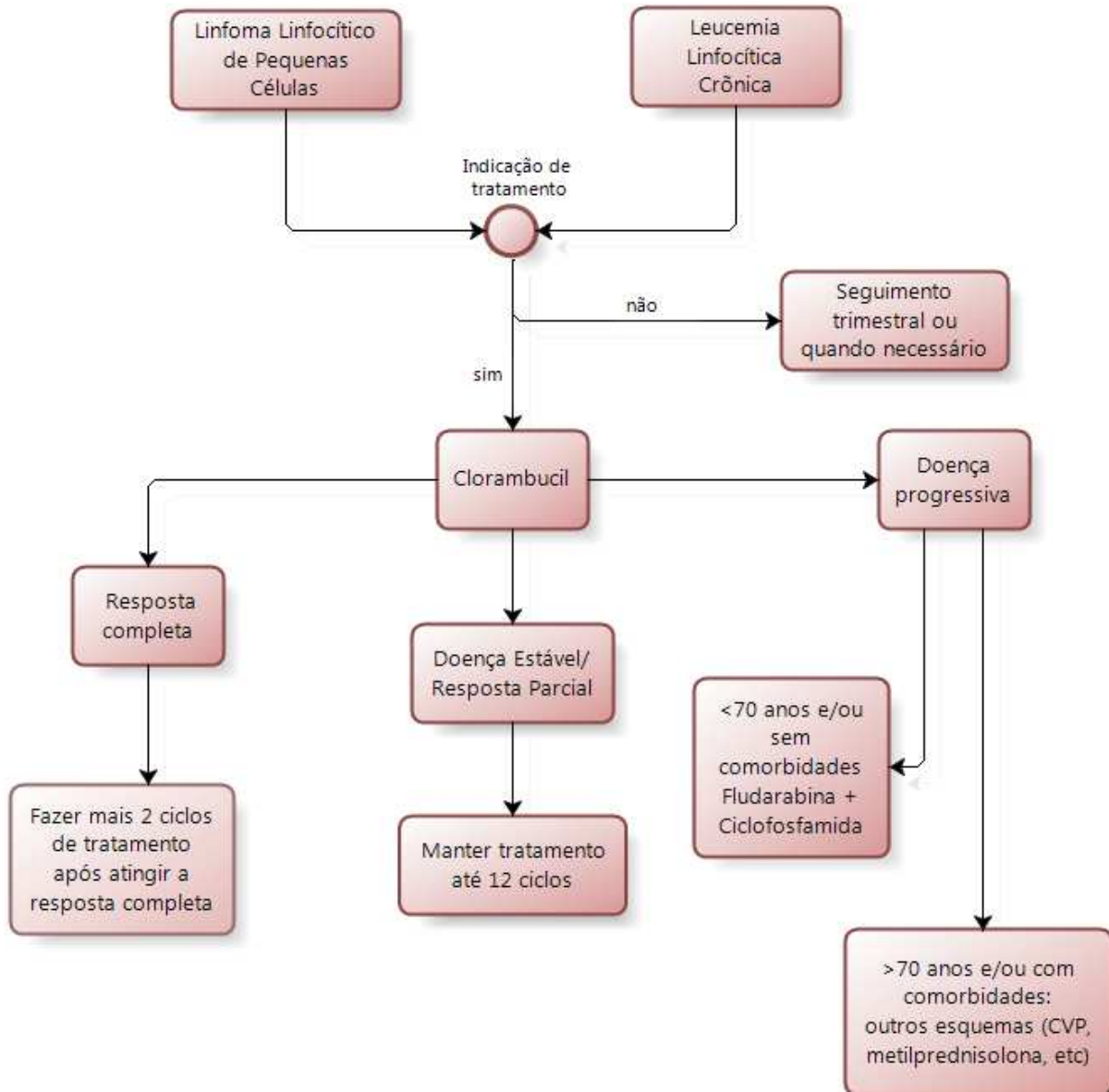
## **OBJETIVOS**

Sistematizar o diagnóstico, o estadiamento, o tratamento e o acompanhamento dos casos de leucemia linfocítica crônica no HC-UFMG.

## **CRITÉRIOS DE ADMISSÃO**

Pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica.

FLUXOGRAMA



## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Critérios Diagnósticos	Método de Confirmação																		
1. Linfócitos > 5.000/mm <sup>3</sup> por 3 meses e menos de 55% de prólinfócitos no sangue periférico.	Hemograma																		
2. Proliferação clonal de população B	<p>Imunofenotipagem de sangue periférico: Escore de Matutes para LLC (1994)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marcador</th> <th>1 ponto</th> <th>0 pontos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CD5</td> <td>Positivo</td> <td>Negativo</td> </tr> <tr> <td>CD23</td> <td>Positivo</td> <td>Negativo</td> </tr> <tr> <td>CD79b/ CD22*</td> <td>Negat./positivo</td> <td>Moderado/ Forte</td> </tr> <tr> <td>FMC7</td> <td>Negativo</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>slg</td> <td>Fraco</td> <td>Moderado/Forte</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Avaliação de CD79b pode ser substituído pela avaliação de CD22.</p> <p><b>Conclusão;</b> escore de 4 a 5: LLC provável</p>	Marcador	1 ponto	0 pontos	CD5	Positivo	Negativo	CD23	Positivo	Negativo	CD79b/ CD22*	Negat./positivo	Moderado/ Forte	FMC7	Negativo	Positivo	slg	Fraco	Moderado/Forte
Marcador	1 ponto	0 pontos																	
CD5	Positivo	Negativo																	
CD23	Positivo	Negativo																	
CD79b/ CD22*	Negat./positivo	Moderado/ Forte																	
FMC7	Negativo	Positivo																	
slg	Fraco	Moderado/Forte																	
3. Afastar diagnóstico diferencial de outras doenças linfoproliferativas (principalmente linfoma do manto): escore de Matutes < 4	Biópsia de linfonodo ou medula óssea com imunohistoquímica (ver Diagnósticos Diferenciais)																		
4. Anatomopatológico de linfonodo ou MO com padrão de linfoma linfocítico de pequenas células (doença nodal)	Revisão da biópsia realizada com imunohistoquímica confirmatória																		

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

	Morfologia	CD20	CD5	CD23	slg	Outros marcadores
LLC	< 50% de prólinfócitos	reduzido	+	+	reduzido	CD38+; CD19+
Leucemia pró-linfocítica	> 50% de prólinfócitos	+ / ++	+ 30%	-	+ / -	CD79a+
Linfoma de células do manto		++	+	-	++	Ciclina D1 t (11;14)
Linfoma linfoplasmocítico	Células linfoplasmocitoides, MO: infiltração intersticial, vasos e fibrose	++	+ 5-20%	+ / -	++	CD79b + CD38 +/- Clg +
Linfoma folicular	Células clivadas	++	-	+ / -	++	CD10 + bcl-2t (14;18)
Linfoma esplênico	MO: infiltração local com centros germinativos	++	-	-	+	CD79a
Tricoleucemia	MO: infiltração intersticial com fibrose	++	-	-	+	CD25, CD103, DBA44 (hist.), TRAP

TRAP: fosfatase ácida tartarato-resistente; MO: biópsia de medula óssea

## ESTADIAMENTO

Os sistemas de estadiamento se baseiam em características clínicas e hematológicas e levam em conta a história natural da doença. Esses sistemas definem subgrupos de doentes que apresentam sobrevidas diferentes, e são fundamentais para as decisões terapêuticas. Os dois sistemas mais empregados são o de RAI modificado (1977) e o de BINET (1981).

### Sistema de estadiamento RAI modificado (1977)

Grupo de risco	Estadio	Definição	% dos pacientes	Sobrevida global mediana (anos)
Baixo	0	Linfocitose isolada	30	>10
Intermediário	I	Linfadenomegalia	25	5 a 7
	II	Hepatoesplenomegalia +/- linfadenomegalia	25	
Alto	III	Hemoglobina < 11 g/dl	10	1 a 3
	IV	Plaquetas < 100.000/ mm <sup>3</sup>	10	

### Sistema de estadiamento BINET (1981)

Grupo de Risco	Estadio	Definição	Sobrevida (anos)
Baixo	A	• Hb > 10g/dl • Plq >100.000/mm <sup>3</sup> • ≤ 2 áreas nodais*	>10
Intermediário	B	• Hb > 10g/dl • Plq >100.000/mm <sup>3</sup> • > 2 áreas nodais*	7
Alto	C	• Hb < 10g/dl (e/ou) • Plq <100.000/mm <sup>3</sup>	3

\* Áreas nodais: cabeça e pescoço (incluindo anel de Waldeyer); axilas (ambas); inguinais (ambas); esplenomegalia; hepatomegalia.

Para linfoma linfocítico de pequenas células, o estadiamento será feito pela classificação de Ann Harbor:

### Estadiamento Ann Harbor:

Estadio	Definição
I	Envolvimento de uma única região linfonodal ou estrutura linfóide (baço, timo ou anel de Waldeyer)
II	Envolvimento de $\geq 2$ regiões linfonodais ou estruturas linfoides do mesmo lado do diafragma (mediastino é um sítio único, linfonodos hilares bilaterais são considerados cadeias diferentes)
III	Envolvimento de $\geq 2$ regiões linfonodais ou estruturas linfoides dos dois lados do diafragma
IV	Envolvimento de um ou mais sítios extra-nodais (fígado, medula óssea, pulmões), associado ou não ao acometimento linfonodal.
<b>Outros Descritores</b>	
A	Ausência de sintomas B
B	Presença de sintomas B: febre, sudorese, perda $> 10\%$ do peso em 6 meses
E	Doença extranodal em contiguidade com a área acometida
S	Acometimento do baço
X	Doença volumosa ("Bulky", ou seja, $> 7$ cm na maior dimensão)

### OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS

Apesar de o estadiamento com parâmetros clínicos e laboratoriais ser de grande valor na prática diária, o maior entendimento da fisiopatologia da LLC e o acesso a tecnologias mais sofisticadas de caracterização citogenética e molecular vêm possibilitando uma estratificação de risco mais refinada com base nesses parâmetros.

Foi instituído o CLL International Prognostic Index (CLL-IPI). Ele usa uma classificação de cinco fatores prognósticos independentes: deleção e/ou mutação de TP53, status mutacional IGHV, Beta 2 microglobulina sérica, idade e estadio.

Alguns fatores conhecidos estão associados a menor sobrevida: ausência de mutação nos genes da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IgVH), expressão do CD38 em mais de 30% das células leucêmicas, expressão do ZAP70 em mais de 20% das células leucêmicas, presença de deleção 17p13.1 ou deleção 11q22.3 e mutação no gene TP53 e cariótipo complexo. Entretanto, os meios para investigação desses parâmetros não são amplamente disponíveis, inclusive em nosso serviço.

### AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

Na ocasião do diagnóstico deverão ser obrigatoriamente realizados as seguintes avaliações:

### Parâmetros clínicos:

- Anamnese completa, com ênfase na ocorrência de sintomas B (perda de peso maior que 10% peso corporal nos últimos 6 meses, sudorese noturna frequente durante o último mês, febre com temperatura acima de 38º C por um mês consecutivo), fadiga, sangramento, sintomas de hiperviscosidade (turvação visual, parestesia de membros), crescimento rápido de linfonodos.
- Exame físico completo – sempre medir tamanho do baço e fígado e avaliar áreas nodais.
- Mensuração do peso e altura.
- Avaliação do *performance status* (utilizando score ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group):

### Escala *performance status* ECOG:

Grau	Definição
0	Totalmente ativo e sem restrições de atividade.
1	Restrito para atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves.
2	Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado presente.
3	Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado.
4	Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

### Parâmetros laboratoriais:

Exames laboratoriais a serem solicitados na primeira consulta:

- Hemograma completo, com plaquetas.
- Bioquímica: ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio iônico, TGO, TGP, FA, GGT, Bb total e frações, glicose de jejum, ácido úrico, albumina, beta-2-microglobulina, VHS, PCR, LDH, RNI e PTGA.
- Reticulócitos, Coombs direto (se sinais de hemólise).
- Eletroforese de proteínas séricas: imunofixação sérica em pacientes com pico monoclonal na eletroforese, se possível.
- Imunofenotipagem de sangue periférico.
- Sorologia para Hepatites B e C, HIV e HTLV.
- Dosagem de imunoglobulina IgG.
- BHCG, em mulheres férteis.
- Nos pacientes portadores de linfoma linfocítico de pequenas células: TC de região cervical, abdome, pelve e tórax.
- Ecocardiograma em pacientes com doença cardíaca.

Exames laboratoriais para o acompanhamento (coleta: próximo à consulta médica):

- Hemograma completo, com plaquetas
- Creatinina, ureia, ácido úrico, sódio, potássio, TGO, TGP, FA, GGT, Bb total e frações, LDH

#### **Avaliação prognóstica:**

- Fazer avaliação prognóstica do paciente: classificação de RAI, BINET e demais avaliações disponíveis.

#### **INDICAÇÃO DE TRATAMENTO**

Sinais e sintomas relacionados à doença:

- Fadiga: ECOG  $\geq 2$  e/ou incapacidade de realizar atividades usuais.
- Sudorese noturna: suor noturno com duração maior de um mês e sem evidência de infecção.
- Perda de peso: perda maior que 10% em período de 6 meses.
- Febre: temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  por 2 ou mais semanas, sem evidência de infecção.
- Anemia e/ou trombocitopenia autoimune não responsiva a corticosteroides.
- Anemia (Hb  $< 10\text{mg/dl}$ ) ou plaquetopenia ( $< 100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ) por infiltração da medular: estadios avançados (RAI III ou IV, ou BINET C).
- Esplenomegalia maciça ( $> 6\text{cm}$ ), progressiva ou sintomática.
- Linfonodomegalia maciça ( $> 10\text{cm}$ ) progressiva ou sintomática.
- Envolvimento extranodal sintomático, por exemplo, pele, rim, pulmão, coluna.
- Aumento da contagem de linfócitos  $> 50\%$  em 2 meses ou tempo de duplicação de linfócitos  $< 6$  meses (se linfocitose  $> 30.000$  cels/ $\text{mm}^3$ )

**Assintomático** → observação clínica.

Observações:

1. A contagem absoluta de linfócitos não deve ser usada como o único indicador de tratamento.
2. Hipogamaglobulinemia e paraproteinemia monoclonal ou oligoclonal não constituem por si só uma indicação para início de tratamento.

## ESQUEMAS DE TRATAMENTO

### PRIMEIRA LINHA:

**Esquema: clorambucil 8 mg/m<sup>2</sup> por 7 dias (em jejum, pela manhã) a cada 28 dias ou clorambucil 0,1 mg/Kg diariamente.**

- Intervalo do ciclo: 28 dias
- Duração: observar item “avaliação de resposta”, abaixo.
- Observações importantes:
  - Preparo para QT: ondasetrona 8 mg VO, para caso de náusea ou vômitos.
  - Sem indicação de profilaxia infecciosa.
  - Manejo da hipogamaglobulinemia em pacientes com infecções recorrentes: dosar Imunoglobulina G e, se menor que 400 mg/dl, realizar reposição (dose: 300 a 400 mg/Kg a cada 3 a 4 semanas, para manter IgG > 400 mg/dl). A medicação poderá ser solicitada via Secretaria de Saúde e, caso o paciente não consiga liberação, poderá ser solicitada via Hospital das Clínicas – CFT, como medicamento de uso restrito.
  - Hemotransfusão de componentes deleucocitados.

### SEGUNDA LINHA:

**Se pacientes < 70 anos, sem comorbidades:**

**Esquema: Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> D1 ao D3 + Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> D1 ao D3**

- Intervalo: 28 dias
- Duração: Máximo de 6 ciclos
- Observações importantes:
  - Preparo para QT: ondasetrona 8 mg EV.
  - Profilaxia infecciosa: 1) sulfametoxazol/trimetoprim, 400+80mg, 2 comprimidos VO na segunda, quarta e sexta feira (para todos os pacientes).
    - 2) aciclovir 200 mg: 2 comprimidos de 12/12 horas diária (se história prévia de herpes simples, herpes zóster ou sorologia positiva para herpes).
  - Manejo da hipogamaglobulinemia em pacientes com infecções recorrentes: dosar Imunoglobulina G e, se menor que 400 mg/dl, realizar reposição (dose: 300 a 400mg/Kg a cada 3 a 4 semanas, para manter IgG > 400 mg/dL). A medicação poderá ser solicitada via Secretaria de Saúde e caso o paciente não consiga liberação, poderá ser solicitada via Hospital das Clínicas – CFT, como medicamento de uso restrito.
  - Hemotransfusão de componentes deleucotizados e irradiados.

**Se pacientes > 70 anos ou com comorbidades:**

Avaliar repetição do esquema inicial (clorambucil) ou outros esquemas:

- CVP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> EV D1 + vincristina 2 mg EV D1 + prednisona 100mg VO D1 ao D5) a cada 21 dias, por 6 a 8 ciclos
- Metilprednisolona 1g/m<sup>2</sup> D1 ao D3
  - Preparo para QT: ondasentrona 8 mg EV.
  - Profilaxia infecciosa: sulfametoxazol/trimetoprim, 400 + 80mg, 2 comprimidos na segunda, quarta e sexta feira (para todos os pacientes).
  - Hemotransfusão de componentes deleucotizados.

**Observação 01:** o tratamento é liberado pelo SUS após comprovação de doença e APAC autorizada.

**Observação 02:** a marcação da QT será realizada no guichê do Ambulatório Borges da Costa, segundo disponibilidade na agenda, logo após a prescrição pelo médico assistente.

**Observação 03:** a liberação da medicação VO será realizada pela farmácia do Ambulatório Borges da Costa, de acordo com o cronograma estabelecido pela farmácia.

**RECAÍDA E REFRATARIEDADE**

- Recaída: progressão da doença após 6 meses de resposta completa ou parcial.
- Refratariedade: progressão ou falha em alcançar resposta, com 6 meses de tratamento.
- Indicação de retratamento: os mesmos critérios para a primeira indicação.
- A escolha terapêutica vai depender da qualidade e duração da resposta alcançada com o tratamento inicial. Geralmente, se sobreviva livre de progressão > 1 ano, retratar com o mesmo esquema. Se sobreviva livre de progressão < 1 ano avaliar mudança de esquema, estudos clínicos e/ou novas drogas.
- Sempre realizar novas biópsias nas recaídas, progressões ou suspeita de transformação para linfoma agressivo.
- Se recaída precoce, doença com progressão rápida: avaliar concomitantemente disponibilidade de doador de medula HLA compatível para TMO alogênico não mieloablativo.
- Se doença de comportamento mais agressivo, avaliar CHOP.

## AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

**Critérios do International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute:**

Parâmetros	Resposta completa	Resposta parcial	Progressão de doença
Linfoadenomegalia	Nenhum linfonodo > 1,5 cm	Redução de 50%	Aumento 50%
Hepatomegalia	Ausência	Redução de 50%	Aumento de 50%
Esplenomegalia	Ausência	Redução 50%	Aumento de 50%
MO	Normocelular, < 30% de linfócitos, ausência de nódulos linfóides	Redução de 50% da infiltração de MO	
Linfócito de SP	< 4.000	Redução de 50%	Aumento de 50%
Plaquetas	> 100.000	Aumento 50%	Citopenias (Neutropenia, Anemia ou Trombocitopenia) atribuída a LLC
Hemoglobina	>11	Aumento 50%	
Neutrófilos	>1500	Aumento 50%	

→ Não será realizada biópsia de medula óssea para avaliação de resposta.

## CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

Pacientes portadores de outras desordens linfoproliferativas.

## MONITORAMENTO

Inicialmente, o acompanhamento ambulatorial será mensal, enquanto o paciente estiver recebendo tratamento quimioterápico. Nesse período, deve-se colher exames de hemograma, função renal e hepática antes da consulta médica e antes de iniciar um novo ciclo de tratamento.

O acompanhamento dos pacientes após o tratamento deve ser realizado com consultas médicas e exames laboratoriais de intervalo trimestral, enquanto a doença permanecer estável.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Hallek, M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94:1266–1287.
2. Hallek M, Cheson BD et al. A report from the International Workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the National Cancer Institute Working Group Guidelines 1996. *Blood* 2008; 111: 5446-5456.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology* 2015, 90: 447- 460
4. Jemal A et al. Cancer statistics, 2007. *CA cancer J Clin* 2007, 57:43-66
5. Hallek M, Fischer K et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia. A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
6. Muller-Hermelink HK et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe ES et al, editors. *WHO Classification of Tumors Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press, 2001 p 127-130.
7. Rai KR et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975 46: 219-234.
8. Binet JL et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981, 48: 198-204.
9. Dighiero G et al. Chlorambucil on indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998, 338: 1506-1514
10. Cramer P et al. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia – what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol* 2011, 8:38-47.
11. Robak T et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1756-1765.
12. Dreger P et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: Stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014, 124: 3841-3849.
13. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013, 88: 803-816.

14. Eichhorst BF et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009, 114: 3382-3391.
15. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood* 2010, 115: 187-197.
16. Matutes E et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994, 8 (10): 1640- 1645.

## SIGLAS

Beta-HCG	Gonadotrofina coriônica beta
Bb	Bilirrubina
CHOP	Esquema com ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona.
EV	Via endovenosa
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamil transferase
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
Hb	Hemoglobina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	Vírus linfotrópico da célula T humana
LDH	Desidrogenase láctica
ECOG	Escala de Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group)
MO	Medula óssea
PCR	Proteína C reativa
PTTa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
QT	Quimioterapia
RNI	Reação normatizada internacional para estimativa de atividade de protrombina
TC	Tomografia computadorizada
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
VHS	Velocidade de hemossedimentação

## HISTÓRICO DAS VERSÕES

### 1ª versão

- **Elaborada** em março de 2019 por Roberta Oliveira de Paula e Silva, e revisado em fevereiro de 2022 por Júlia Pereira Torga.
- Responsável técnico: Daniel Dias Ribeiro.
- **Aprovada** em março de 2022 por Alexandre Rodrigues Ferreira, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.