

LEUCEMIA LIMFOCITARA CRONICA / LIMFOMUL CU CELULA MICA

DEFINIȚIE:

Leucemia limfocitară cronică (LLC) / Limfomul cu celula mica / limfocitic (*small lymphocyte lymphoma* – SLL) este cea mai frecventă limfoproliferare cronică. Este datorată unui defect în apoptoză (moarte celulară programată), care determină acumularea de celule B incompetente imunologic, cu origine în zona marginală a foliculului limfoid secundar, cu coexpresia CD5, care pot produce la un moment dat boala, prin acumulare progresivă inițial în măduva osoasă și sange periferic, ulterior în ganglioni, splină, eventual alte țesuturi.

INCIDENȚA ȘI EPIDEMIOLOGIE:

- boală diagnosticată frecvent la indivizi între 50-70 ani, vârsta medie la diagnostic 72 ani, extrem de rară sub vârsta de 30 ani, 10% dintre cazuri până în vârsta de 55 ani, creștere progresivă după vârsta de 70 ani, exponențială după vârsta de 80 ani. Incidența bolii este în Europa de 4.2:100 000/an și crește la >30:100 000/an la vârsta de >80 ani.
- este de multe ori cu evoluție indolentă, de regula 1/3 dintre pacienți nu necesită terapie, 1/3 au nevoie de inițierea terapiei la un moment dat în timpul monitorizării, iar 1/3 necesită tratament de la diagnostic
- riscul apariției LLC crește progresiv cu vârsta, este de 2 ori mai mare la bărbați decât la femei, iar agregarea familială este întâlnită în special la rudele de gradul întâi ale pacienților cu LLC, riscul fiind de 6-9 ori mai mare.
- Incidența este diferită în funcție de regiune, LLC având cea mai mare variație, de exemplu, este rar întâlnită în Asia.

DIAGNOSTIC:

Se utilizează criteriile ESMO 2016, care au la bază recomandările IWCLL (Blood, 2008).

Pentru **leucemia limfocitară cronică**:

- Limfocitoză monoclonală cu celule B $> 5 \times 10^9 / L$ (5.000/mm³) confirmată prin citometrie în flux cu celulele LLC circulante cu imunofenotipul specific CD5+, CD19+, CD20+ slab, CD23+, sIg slab, CD43+, CD79b slab, CD200+. Expresia slabă a lanțurilor usoare limitează detectia restricției lanțurilor usoare cu clonalitate kappa sau lambda. Expresia CD200 este utilă pentru diferențierea de limfomul de mantă, care are expresia negativă.
- frotiul de sânge periferic cu limfocite mici, mature, cu citoplasmă puțină, bazofilă, omogenă și nucleu dens, regulat, tahicromatic, cu cromatina condensată, fără nucleoli vizibili și cromatină parțial agregată. Prezența „umbrelor nucleare” (Gumprecht) este caracteristică (limfocite maligne fragile). Se descriu uneori prolimfocite - limfocite de talie mare, cu nucleu cu cromatina condensată și nucleoli centrali proeminenți. **LLC clasic** prezintă până în 10% prolimfocite, **LLC atipic** 11-54% prolimfocite. **Leucemia prolimfocitară** (LPL) se caracterizează prin cel puțin 55% prolimfocite - variantă mai agresivă de boală.

Limfomul cu celulă mică / limfocitic (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) este, conform ultimei clasificări OMS, un termen care descrie boala atunci când afectarea ganglionară sau/si splenică reprezintă elementul dominant, iar numărul de celule B clonale circulante este sub $5 \times 10^9 / L$. Diagnosticul necesită dacă este posibil confirmarea histopatologică din biopsia de ganglion.

Limfocitoza Monoclonală cu celule B (*Monoclonal B cell Lymphocytosis* - MBL) e definită prin limfocitoză monoclonală cu celule B sub pragul de $5 \times 10^9 / L$ și absența adenopatiilor, organomegaliei, citopeniei sau semnelor clinice.

Diagnosticul diferențial se face cu limfomul de mantă (cyclin D1/SOX11 pozitiv) cu CD200 negativ, limfomul

de zona marginala, folicular sau limfoplasmocitic, care au frecvent CD5 negativ, expresia slaba CD43 si expresie variabila a CD200.

Investigații necesare înainte de orice tratament [III, B]:

- Anamneza și examenul clinic al adenopatiilor superficiale, ficat, splină
- Analize de laborator ce includ hemoleucograma, LDH, bilirubină, imunoglobuline serice, test Coombs direct
- Evaluarea infecțiilor relevante hepatita B și C, citomegalovirus (CMV), HIV, în special înainte de începerea terapiei sau allo-transplantului cu celule stem (SCT), pentru evitarea reactivării virale
- Analiza FISH pentru detectarea deleției cromozomului 17 [del (17p)] care afectează expresia a proteinei tumorale p53, și în absența del (17p), analiza moleculara pentru detectarea mutației genei TP53 (cel puțin exonii 4-10, eventual exonii 2- 11) [III, A].

Înainte de tratament sunt recomandate și următoarele examinări [III, B]:

- Biopsia / aspiratul de măduvă osoasă nu este necesară la diagnostic, însă poate fi utilă înainte de începerea terapiei, în cazul în care limfocitoza din sangele periferic nu permite imunofenotiparea sau în caz de citopenie fără cauză
- Analiza extinsă a aberațiilor cromozomiale prin FISH, pentru evidentiarea del(11q)
- Analiza statusului mutational al lantului greu al imunoglobulinei (IGHV) prin biologie moleculara pentru aprecierea duratei raspunsului terapeutic
- Analiza imagistică prin computer-tomografie (CT) poate fi utila aprecierii incarcaturii tumorale dar este mandatorie doar în trialurile clinice, iar în practica curentă poate fi utilizata în functie de relevanta clinica, în special în cazurile de limfom cu celula mica sau în caz de simptomatologie neexplicata de statusul clinic. [III, C] Nu se utilizează analiza CT pentru stadializarea clinica. La pacienții vârstnici, ar putea fi luată în considerare ecografia abdominala.

Procedurile recomandate permit evaluarea stadializării clinice (Rai, Binet), care are relevanta prognostica.

Sunt disponibili indicatori suplimentari pentru a prezice prognosticul pacienților cu LLC, în special în primele etape. Astfel, pacienții cu del (17p) sau cu o mutație a TP53 (~ 5% la diagnostic și până la 10% la inițierea tratamentului) au cel mai slab prognostic, cu o durata medie de supraviețuire de 2-5 ani. Prognosticul anterior al pacienților cu del (11q) (~ 20%) a fost îmbunătățit prin chemoimunoterapia cu FCR (fludarabină, ciclofosamidă și rituximab). Mai multe mutații genetice descrise recent, cum ar fi NOTCH1, SF3B1, MYD88 sau BIRC3, pot prevedea, de asemenea, un prognostic nefavorabil în absența deleției / mutației TP53, dar impactul lor clinic necesită investigații suplimentare [III, C]. Deoarece clonele leucemice pot evolua, analizele de aberatii cromozomiale prin FISH și biologie moleculara pentru TP53 ar trebui repetate înainte de administrarea recăderii [III, B].

Stadializare și încadrare pe grupe de risc (tabelul 1 și 2).

Se folosesc doua sisteme de stadializare clinica:

<i>Stadiul</i>	<i>Grad de risc</i>	<i>Criterii</i>	<i>Supraviețuirea medie (ani)</i>
0	Scăzut	Limfocitoză sânge periferic și măduvă osoasă	>10
I	Intermediar	Limfocitoză + limfadenopatii	>8
II		Limfocitoză + splenomegalie și/sau hepatomegalie +/- limfadenopatii	

III	Crescut	Limfocitoză + anemie (Hb<11 g/dl) +/- limfadenopatii +/- splenomegalie +/- hepatomegalie	6,5
IV		Limfocitoză + trombocitopenie (<105/mm ³) +/- anemie +/- limfadenopatii +/- splenomegalie +/- hepatomegalie	

Tabelul 1. Stadializarea prognostică Rai introdusă din 1975 în diagnosticul și stadializarea LLC, adaptată.

Stadiul	Grad de risc	Criterii	Supraviețuirea medie (ani)
A	Scăzut	Arii limfoide implicate < 3	>10
B	Intermediar	Arii limfoide implicate ≥3	8
C	Crescut	Anemie și/sau trombocitopenie	6,5

Tabelul 2. Stadializarea prognostică Binet a LLC introdusă în 1981.

Aproximativ 50% din pacienții cu LLC prezintă un status IGHV nonmutat. Celulele LLC cu status IGVH nonmutat au o instabilitate genetică mai ridicată, cu un risc mai mare de a obține mutații genetice nefavorabile. Supraviețuirea globală (*overall survival* - OS) și intervalul de timp până la intervenția prin tratament sunt semnificativ mai scurte la acest grup de pacienți. Expresiile crescute ale CD38 și ZAP70 se corelează într-o oarecare măsură cu starea mutației IGHV, dar nu au un impact terapeutic și, prin urmare, nu sunt absolut necesare, conform ESMO [III, C], însă ghidurile NCCN le recomandă a fi efectuate înainte de tratament, împreună cu expresia CD49f, dacă statusul mutațional IGHV nu este disponibil.

EVALUAREA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC

Răspunsul complet este confirmat atunci când pacientul îndeplinește următoarele condiții: nu prezintă semne clinice de boală cel puțin 2 luni; hemoleucograma indică peste 1.500 neutrofile, peste 100.000 trombocite, mai puțin de 2.000 limfocite per mililitru sânge periferic iar nivelul Hb trebuie să fie mai mare de 11g/dl. În plus, pacientul este asimptomatic, nu prezintă adenopatii și/sau hepatosplenomegalie. Examenul medular identifică sub 30% limfocite și absența nodulilor limfoizi. La acești pacienți, deși se obține remisiunea completă, pot fi prezente criteriile pentru boală minimă reziduală pozitivă, adică peste 10⁻⁴ celule LLC (1 celulă LLC la 1000 celule hematopoietice normale) în măduva osoasă sau sângele periferic, care poate conduce la recădere într-un timp mai scurt.

Răspunsul parțial este definit atunci când se produce o reducere cu mai mult de 50% a numărului de limfocite și/sau a hepatosplenomegaliei sau adenopatiilor. Hematologic, dacă nu sunt îndeplinite criteriile de la răspunsul complet, sunt acceptate: o ameliorare cu 50% a numărului trombocitelor și a nivelului hemoglobinei, excluzându-se transfuziile. Răspunsul parțial este definit și de persistența infiltratului limfoid medular cu caracter nodular.

Boala progresivă este definită de unul dintre următoarele criterii: creștere cu mai mult de 50% a numărului limfocitelor sau o transformare mai agresivă a tipului de infiltrat limfoid, creșterea cu mai mult de 50% a dimensiunilor ficatului și/sau splinei sau o nouă apariție a hepatosplenomegaliei, apariția de noi adenopatii sau creșterea dimensiunilor adenopatiilor.

Pacienții care nu ating criteriile de răspuns complet sau parțial și care nu au semne de boală agresivă sunt definiți a avea o **boală stabilă**³.

Evaluarea răspunsului este unul dintre cei mai importanți predictorii pentru supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS), care sunt considerați indicatori ai eficienței terapiei. Acest lucru este valabil indiferent de tipul de regim terapeutic sau linia de tratament. În 2016, analiza bolii minime reziduale (BMR) a fost validată de către EMA (EMA 2015 Guidance on MRD

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf) ca surogat pentru PFS si OS. Se recomanda analiza BMR la pacientii cu raspuns complet, prin citometrie in flux sau biologie moleculara conform standardelor ERIC cu sensibilitate de minim 10^{-4} . Pacientii cu **BMR negativa** sunt considerati a avea cel mai bun prognostic cu riscul minim de recadere.

TRATAMENT

Atentie:

- medicamentele marcate cu * sunt aprobate in Romania, dar nu sunt rambursate de catre CNAS pentru aceasta indicatie.
- medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate in Europa pentru indicatia LLC.

Tratamentul LLC stadiul 0 Rai

Tratamentul nu este indicat, datorită evoluției indolente a bolii.

Tratamentul LLC stadiile I-IV Rai, A-C Binet

Stadiul scazut/intermediar. (stadiul I, II Rai sau A-B Binet)

Atitudinea terapeutică în cazul bolnavilor asimptomatici sau cu afectare minimă constă în monitorizarea bolnavului, cu analize de laborator si examen clinic la interval de 3-12 luni (*watch and wait*), pentru aprecierea progresiei indolente sau rapide. [I, A]

Inițierea tratamentului se face în momentul în care există indicații clare de boala activa [I, A]:

- Apariția simptomelor B (febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, fatigabilitate extremă)
- Complicații datorate creșterii adenopatiilor sau hepato/splenomegaliei
- Scăderea nivelului hemoglobinei (Hb) sau trombocitelor in sangele periferic prin infiltrare medulară
- Timpul de dublare a numărului de limfocite < 6 luni (numai la pacienții cu >30 000 limfocite/μl)
- Citopenii nonimune sau anemie autoimună și/sau trombocitopenie cu răspuns slab la terapiile convenționale

Creșterea numărului de limfocite în afara altor criterii de progresie nu reprezintă criteriu de inițiere a tratamentului.

Prezența del 17p / mutației TP53 fără alte condiții de progresie nu reprezintă criteriu de inițiere a tratamentului.

Stadiul intermediar (II Rai sau B Binet) / avansat (III-IV Rai sau C Binet)

Pacienții cu boală avansată sau intermediară activă sunt propuși pentru inițierea terapiei după efectuarea analizelor recomandate înainte de tratament.

Strategia de tratament este adaptată în funcție de tipul de pacient și factorii genetici de risc.

Terapia de prima linie

1. La pacienți cu **deleție 17p sau mutație a p53** se recunoaște rezistența la tratamentul bazat pe chimioterapie, astfel că opțiunea de tratament este de a depăși chimiorezistența. În prezent, se utilizează terapiile cu inhibitori de căi de semnalizare, ibrutinib sau idelalisib*+Rituximab sau venetoclax, atât în prima linie cât și în recădere, [V, A] iar la pacienții „fit” se poate consolida răspunsul prin allo-transplant de celule stem, dacă sunt eligibili [III, B].

- inhibitor bruton-tirozinkinaza (BCR) - monoterapie cu Ibrutinib 420 mg/zi [V, A] pana la progresie sau intoleranță, este prima recomandare
- Idelalisib* + Rituximab la pacienții care nu sunt adecvați pentru inhibitorii BCR, dacă se administreaza profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [V, A]
- Venetoclax monoterapie la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [V, A]

- Venetoclax + Obinutuzumab 12 luni

Alte regimuri terapeutice recomandate:

- Alemtuzumab** +/- rituximab* [2, A]
- High dose Metilprednisolon (HDMP) + Rituximab* (R) [2, A]
- Obinutuzumab* [2, A]

2. La pacienții **fără deleție 17p sau mutație a p53**, terapia este orientată în funcție de statusul de fitness al pacientului (fit = fizic activ, fără probleme majore de sănătate, funcție renală normală). Majoritatea pacienților întâlniți în practică se încadrează în categoria less-fit.

1. La pacienți tăriți, cu comorbidități sau vârstnici (>65 ani) și considerați **less-fit**, trebuie să avem ca și scop creșterea toleranței și eficacității tratamentului.

Cele mai eficiente regimuri terapeutice sunt:

- anticorpi monoclonali anti CD20 (Rituximab / Ofatumumab / Obinutuzumab) + chlorambucil – 6 cicluri [I, A] - standard
- inhibitor bruton-tirozinaza (BCR) - monoterapie cu Ibrutinib 420 mg/zi [V, A] pana la progresie sau intoleranta, aduce un beneficiu mai mare mai ales dacă sunt prezente del11q +/- status nonmutat IGHV
- Idelalisib* + Rituximab* la pacienții care nu sunt adecvați pentru inhibitorii BCR, dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [V, A]
- Venetoclax la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [V, A]
- BR (Bendamustina* – rituximab) – cu bendamustina 70 mg/m² primul ciclu, escaladat la 90 mg/m² dacă este tolerat [2, A]
- Venetoclax + Obinutuzumab 12 luni

Alte regimuri terapeutice recomandate:

- High dose Metilprednisolon (HDMP) + R* [2, B]
- Rituximab* [3]
- Obinutuzumab* [2, B]
- Chlorambucil / ciclofosfamidă - atunci când ținta de răspuns urmărește o stabilizare ușoară a progresiei bolii ca monoterapie alchilantă, și administrarea anticorpului monoclonal este contraindicată [3]

2. La pacienții **fit** fără comorbidități și < 65 ani

Regimuri terapeutice recomandate:

- FCR (Fludarabina-ciclofosfamida-rituximab) considerată terapia standard, cu cea mai mare OS [I, A] comparativ cu alte combinații cu chimioterapie
- BR (Bendamustina* – rituximab) la pacienții cu istoric de infecții [I, B]
- Ibrutinib - poate aduce un beneficiu mai mare mai ales dacă sunt prezente del11q +/- status nonmutat IGHV

Alte regimuri terapeutice recomandate:

- Venetoclax + Obinutuzumab 12 luni [2, B]
- Ibrutinib* + Rituximab* [2, B]
- CCR (Cladribine-ciclofosfamida-rituximab) [2, B]
- PCR (Pentostatin*-ciclofosfamida-rituximab) [2, B]
- FR – nu e indicată la del 11q [2, A]

- HDMP + R* [2, B]

Terapie de menținere – Lenalidomida* – la pacienții cu status nonmutat IgHV sau del 17p/mutație TP53 și BMR între 10^{-4} - 10^{-2} sau BMR peste 10^{-2} după imunochimioterapie [III].

Terapia LLC refractar sau recăzut

Tratamentul se reinițiază doar la pacienții cu boală simptomatică.

Cei mai mulți pacienți primesc tratament intermitent urmat de perioade de remisiune sau boala stabilă, care însă, sunt de regulă, de fiecare dată mai scurte după fiecare regim terapeutic, astfel că mulți pacienți dobândesc rezistență la tratament.

Pentru pacienții cu boală refractară sau recădere **precocă** (sub 12-24 luni la monoterapie sau sub 24-36 luni sub imunochimioterapie) se recomandă la momentul actual includerea într-un trial clinic, sau schimbarea regimului terapeutic cu alegerea unei terapii disponibile care includ Ibrutinib /Idelalisib+Rituximab, sau Venetoclax+/-R, și consolidarea prin allo-transplant de celule stem dacă pacienții sunt fit și eligibili:

- Trial clinic
- inhibitor bruton-tirozinkinaza (BCR) - monoterapie cu Ibrutinib 420 mg/zi [III, B] pana la progresie sau intoleranta
- Venetoclax + Rituximab timp de 2 ani
- Idelalisib* + Rituximab* la pacienții care nu sunt adecvați pentru inhibitorii BCR, dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [III, B]
- Venetoclax monoterapie pana la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [III, B]
- Altă imunochimioterapie de tip FCR-lite sau B*R 6 cicluri poate fi aleasă dacă nu este prezentă del 17p/mutație TP53

Tratamentul secvențial recomandă inhibitor BCL2 (venetoclax) după recădere la inhibitor BCR (ibrutinib).

Se poate face consolidarea răspunsului cu allo-transplant de celule stem la pacienți fit și eligibili [V, B].

Pentru pacienții cu boală recăzută **tardiv** (peste 12-24 luni la monoterapie sau peste 24-36 luni sub imunochimioterapie), se recomandă la momentul actual includerea într-un trial clinic, sau alegerea unei terapii disponibile care include terapii inovatoare cu Ibrutinib/Idelalisib+Rituximab, sau Venetoclax+/-R sau imunochimioterapie BR sau FCR la pacienții fit, inclusiv repetarea primului regim terapeutic.

- Trial clinic
- inhibitor bruton-tirozinkinaza (BCR) - monoterapie cu Ibrutinib 420 mg/zi [III, B] pana la progresie sau intoleranta
- Venetoclax + Rituximab timp de 2 ani
- Idelalisib* + Rituximab* la pacienții care nu sunt adecvați pentru inhibitorii BCR, dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [III, B]
- Venetoclax monoterapie pana la progresie sau intoleranta la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [III, B]
- Repeta primul regim terapeutic, inclusiv FCR sau BR 6 cicluri, la pacienții **fit și fără del 17p/mutație TP53** [III, B]

Tratamentul secvențial recomandă inhibitor BCL2 (venetoclax) după recădere la inhibitor BCR (ibrutinib).

Alte regimuri terapeutice recomandate:

- Alemtuzumab** + rituximab [2, A]
- Chlorambucil + anti-CD20* - rambursat doar rituximab [2, A] – doar la pacienti less-fit fara del 17p/mutatie TP53
- FC + Ofatumumab [2, A] – la pacienti fit, fara del 17p/mutatie TP53, raspuns superior vs FCR
- HDMP + rituximab* [2, A]
- Idelalisib* [2, A]
- Lenalidomide* + rituximab* [2, A]
- Obinutuzumab* [2, A] fara del 17p/mutatie TP53
- Ofatumumab* [2, A]
- PCR* [2, A] fara del 17p/mutatie TP53
- Venetoclax* [2, A]
- B*R + ibrutinib* [2, B] fara del 17p/mutatie TP53
- B*R + idelalisib* [2, B] fara del 17p/mutatie TP53

Terapie de menținere dupa a doua linie terapeutică – Lenalidomidă sau Ofatumumab [2, B]

Rolul transplantului de celule stem hematopoietice in LLC.

Transplantul autolog de celule stem nu este util în LLC [I, A].

Transplantul allogeneic de celule stem trebuie luat în considerare la pacienții care obțin remisiune cu inhibitori BCR sau BCL2 după recidivă precoce de la chemoimunoterapie și/sau cu del (17p) sau mutația TP53. În această situație, tratamentul pe termen lung cu inhibitori este o opțiune alternativă. Decizia ar trebui să se bazeze pe riscul de transplant și de boală (de exemplu, disponibilitatea donatorului potrivit, vârsta și comorbiditățile pacienților și răspunsul la tratament) și preferințele pacientului, în urma unei discuții atente asupra riscurilor și beneficiilor unui transplant alogenic.

La pacienții care au avut eșec la mai multe linii de tratament, trebuie luat în considerare transplantul allogeneic de celule stem [III, B].

Situații speciale: la pacienți cu tablou clinic de limfom, sau/și fără alte opțiuni de tratament după recădere, se poate avea în vedere și imunochimioterapia de tip limfom, cure RCVP sau RCHOP, maxim 6 cicluri.

Scheme de tratament:

CLORAMBUCIL

- Clorambucil: 10 mg/m² pe zi zilele 1-7
sau
- Clorambucil: 0,3 mg/kg/zi zilele 1–7

Repetarea ciclului se efectuează la 6 săptămâni, pentru cca 6 cicluri

Se poate asocia cu Rituximab, Ofatumumab sau Obinutuzumab, conform schemelor specifice (detaliat mai jos)

RITUXIMAB

- Rituximab 375 mg/ m²/zi ziua 1 ciclul 1 si 500 mg/ m²/zi ziua1 ciclurile 2-6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pt 6 cicluri

Asocierea se poate face cu Fludarabina si Ciclofosfamida (FCR) sau Chlorambucil (R-Chl) sau Bendamustina (BR)

OBINUTUZUMAB

- 100 mg ziua 1, 900 mg ziua 2, 1000 mg ziua 8 și ziua 15 ciclul 1, 1000 mg ziua 1 ciclurile 2-6, la interval de 4 săptămâni, în asociere cu chlorambucil 0,5 mg/kg greutate corporală în Ziua 1 și Ziua 15 a ciclurilor.

OFATUMUMAB

- 300 mg în ziua 1 și 1000 mg în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni
 - se asociază cu fludarabine și ciclofosfamida, similar FCR timp de până la maximum 6 cicluri, în LLC recidivată
 - se asociază cu chlorambucil 0,5 mg/kg greutate corporală în Ziua 1 și Ziua 15 a ciclurilor, până la 12 cicluri, în LLC de prima linie
- 300 mg pentru prima perfuzie și 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4-5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni), în LLC refractară la alemtuzumab și fludarabina.

FLUDARABINA

- Fludarabina 25-30 mg/ m²/zi IV sau 40 mg/ m²/zi oral zilele 1-5

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 6 cicluri

Profilaxie: Biseptol + acyclovir (3 zile/sapt)

BENDAMUSTINA

- Bendamustina 100 mg / m²/zi IV ziua 1 și 2, la interval de 4 săptămâni pt 6 cicluri

Profilaxie: Biseptol + acyclovir (3 zile/sapt)

FCR

- Ciclofosfamida: 250 mg/ m² IV ziua 1-3
- Fludarabina: 25 mg/ m²/zi IV sau 40 mg/ m²/zi oral zilele 1-3
- Rituximab 375 mg/ m²/zi ziua 1 ciclul 1 și 500 mg/ m²/zi ziua 1 ciclurile 2-6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pt 6 cicluri

Profilaxie: Biseptol + acyclovir (3 zile/sapt)

BR

- Bendamustina 90 mg / m²/zi IV ziua 1 și 2 (a se utiliza 70 mg/m² la peste 65 ani)
- Rituximab 375 mg/ m²/zi IV ziua 1 ciclul 1 și 500 mg/ m²/zi IV ziua 1 ciclurile 2-6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pt 6 cicluri

Profilaxie: Biseptol + acyclovir (3 zile/sapt)

IBRUTINIB

- 420 mg / zi oral până la progresie sau intoleranță

IDELALISIB

- 150 mg x 2/zi oral până la progresie sau intoleranță

VENETOCLAX

- 400 mg/zi până la progresie sau intoleranță; se inițiază cu 20 mg/zi și se crește progresiv în decurs de 5

saptamani pentru evitarea sindromului de liza tumorală

VENETOCLAX + RITUXIMAB

- Venetoclax 400 mg/zi 24 luni; se inițiază cu 20 mg/zi și se crește progresiv în decurs de 5 săptămâni pentru evitarea sindromului de liza tumorală
- Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei pentru venetoclax și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile, și se administrează timp de 6 cicluri, la interval de 28 zile, 375 mg/m² pentru Ciclul 1 și 500 mg/m² pentru Ciclurile 2-6.

VENETCOCLAX + OBINUTUZUMAB

- Venetoclax 400 mg/zi 24 luni; se inițiază cu 20 mg/zi și se crește progresiv în decurs de 5 săptămâni pentru evitarea sindromului de liza tumorală
- Obinutuzumab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei pentru venetoclax și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile, și se administrează 100 mg ziua 1, 900 mg ziua 2, 1000 mg ziua 8 și ziua 15 ciclul 1, 1000 mg ziua 1 ciclurile 2-6, la interval de 4 săptămâni.

ALEMTUZUMAB

- 3 mg ziua 1, 10 mg ziua 2 și 30 mg ziua 3, apoi 30 mg x 3/săptămâna până la 12 săptămâni, injecție sc.

Profilaxie: Biseptol + acyclovir / valacyclovir (3 zile/sapt)

R-CHOP

- Rituximab 375 mg/ m² ziua 0 sau 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m² i.v , ziua 1
- Doxorubicin 50 mg/m² i.v, ziua 1
- Vincristine 1.4 mg/m² (max. 2.0 mg/zi), ziua 1
- Prednisone 100 mg/m² oral, Z 1–5 (sau dexametazonă echivalent)

Ciclul se repetă la 21 zile, total 6 cicluri. Dacă apar semne de neuropatie, administrarea de vincristine se va opri.

R-CVP

- Rituximab 375 mg/ m² ziua 0 sau 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m² i.v , ziua 1
- Vincristine 1.4 mg/m² (max. 2.0 mg/zi), ziua 1
- Prednisone 100 mg/m² oral, Z 1–5 (sau dexametazonă echivalent)

Ciclul se repetă la 21 zile, total 6 cicluri. Dacă apar semne de neuropatie, administrarea de vincristine se va opri.

Nivelul dovezii și gradele de recomandare (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System)

Grade de recomandare ESMO:

Nivelul dovezii

- I. Dovezi de la cel puțin un trial mare, randomizat cu metodologie de bună calitate sau meta- analize de trialuri randomizate bine conduse, fără heterogenitate.
- II. Trialuri randomizate mici sau trialuri randomizate mare, dar cu metodologie de calitate redusă sau meta-analize de trialuri randomizate cu metodologie de calitate redusă, cu heterogenitate.

- III. Studii de cohort prospective
- IV. Studii de cohort retrospective sau studii case–control
- V. Studii fără grup de control, case reports, opinia experților

Grad de recomandare

- A. Dovezi puternice despre eficacitate cu beneficii clinice substanțiale, recomandare - puternică.
- B. Dovezi puternice sau moderate pentru eficacitate, dar cu beneficii clinice limitate, recomandare – în general recomandate.
- C. Dovezi insuficiente pentru eficacitate sau beneficii, dar acestea nu depășesc riscurile sau dezavantajele (efecte adverse, costuri, . . .), recomandare – opțională
- D. Dovezi modeste împotriva eficacității sau pentru existența de efecte nedorite, recomandare – în general nerecomandate.
- E. Dovezi puternice împotriva eficacității sau pentru existența de efecte nedorite, recomandare – niciodată recomandate.

Grade de recomandare NCCN. Categori de dovezi și consens

Categoria 1: Pe baza dovezilor la nivel înalt, există uniforme. NCCN a consimțit că intervenția este adecvată.

Categoria 2A: Pe baza dovezilor la nivel inferior, există un consens uniform al NCCN că intervenția este adecvată.

Categoria 2B: Pe baza dovezilor la nivel inferior, există consensul NCCN că intervenția este adecvată.

Categoria 3: Pe baza oricărui nivel de probă, există un dezacord major al NCCN că intervenția este adecvată.

Bibliografie

1. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv303, e-update 2017
2. NCCN Guidelines Version 3.2019
Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma
3. UpToDate