

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Leucemia Linfocítica Crónica

Diagnóstico e terapêutica: Novas abordagens

Maria João Correia Goulart

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Leucemia Linfocítica Crónica
Diagnóstico e terapêutica: Novas abordagens

Maria João Correia Goulart

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientadora: Professora Auxiliar, Doutora Maria Leonor
Ferreira Estevão Correia**

2020

I Resumo

A leucemia linfocítica crónica é uma neoplasia hematológica linfoproliferativa que resulta da proliferação e acumulação de linfócitos B monoclonais. É a doença hematológica mais comum nas sociedades ocidentais. Os doentes podem ser divididos em diferentes estadios, determinados com o objetivo de avaliar a extensão da doença, orientar o tratamento e estabelecer um prognóstico. O conhecimento emergente sobre esta doença permitiu a descoberta de novos marcadores de prognóstico, o que possibilita a distinção dos doentes com um curso clínico indolente daqueles que apresentam doença de elevado risco.

Dada a heterogeneidade da leucemia linfocítica crónica, a necessidade de investigação de novos meios de diagnóstico e de alvos terapêuticos tem vindo a ser crescente. Aquando do diagnóstico, a maioria dos doentes apresenta-se assintomática. Devido à inespecificidade, ou ausência de sintomas relacionados com a doença, é necessário realizar o diagnóstico diferencial dos pacientes com base nas características imunofenotípicas das células B e na sua análise morfológica.

Com o surgimento das técnicas moleculares, que permitiram a descoberta das anomalias citogenéticas por detrás da leucemia linfocítica crónica, é possível cada vez mais direcionar os esquemas terapêuticos e desenvolver novos fármacos.

Os doentes com prognóstico mais desfavorável e que possuem indicação para iniciar terapêutica, podem ser tratados com terapêuticas *standard*, tais como os regimes de quimioimunoterapia. Se apresentarem comorbilidades significativas, outros esquemas menos agressivos têm vindo a ser aplicados, como os inibidores dos recetores das células B. Apesar do sucesso desta terapêutica, muito ainda tem que ser investigado, sobretudo no campo da leucemia refratária ou recidiva. Por isso, novos fármacos como o acalabrutinib e o venetoclax receberam aprovação com base em estudos recentes e muitos outros encontram-se ainda em investigação exaustiva.

Palavras-chave: leucemia linfocítica crónica, fisiopatologia, prognóstico, diagnóstico, novos agentes terapêuticos.

II Abstract

Chronic lymphocytic leukemia is a lymphoproliferative hematological neoplasia that results from the proliferation and accumulation of monoclonal B lymphocytes. This is the most common hematological disease in Western societies. Patients can be divided into different stages, determined with the aim of assessing the extent of the disease, guiding treatment and establishing a prognosis. The emerging knowledge allowed the discovery of new prognostic markers, which makes possible to distinguish patients with an indolent clinical course from those who have high risk disease.

Relatively to the heterogeneity of this pathology, the need to investigate new means of diagnosis and therapeutic targets has been growing.

At diagnosis, most patients are asymptomatic. Due to the non-specificity or absence of symptoms related to the disease, it is necessary to make the differential diagnosis of patients based on the immunophenotypic characteristics of B cells, as well as their morphological analysis.

With the emergence of molecular techniques that allowed the discovery of cytogenetic abnormalities behind this pathology, is possible to increase target therapeutic schemes and develop new drugs.

Patients with a unfavorable prognosis are indicated to start therapy, they can be treated with standard therapies such as chemoimmunotherapy regimens. However, if they have significant comorbidities, other less aggressive regimens have been applied, such as inhibitors of B cell receptors. Despite the success of this therapy, much remains to be investigated, especially the refractory or relapsing leukemia. Therefore, new drugs such as acalabrutinib and venetoclax have received approval based on recent studies and many others are still under exhaustive research.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, pathophysiology, prognosis, diagnosis, new therapeutic agents.

III Abreviaturas

β2M - Beta 2 microglobulina

AHAI -Anemia hemolítica autoimune

AI – Alemtuzumab

ATM - *Ataxia telangiectasia mutated*

aTP53 – Anomalias TP53

B – Bendamustina

BCL-2 - *B-cell lymphoma 2*

CEH – Células estaminais hematopoiéticas

CF- Citometria de fluxo

CG – Centro germinativo

Ci - Ciclofosfamida

Cl - Clorambucil

Del – Deleção

DNA – *Deoxyribonucleic acid* (Ácido Desoxirribonucleico)

DRM – Doença residual mínima

Du - Duvelisib

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

F – Fludarabina

F3C – Fosfatidilinositol-3-cinase

FCy2 – Fosfolipase Cy2

FDA - *Food and Drug Administration*

FISH – *Fluorescence in situ hybridization*

FN-kB - Fator nuclear kB

Hb – Hemoglobina

Ib – Ibrutinib

Id – Idelalisib

Ig/s – Imunoglobulina/s

LBM – Linfocitose B monoclonal

LCM – Linfoma de células do manto

LDGCB – Linfoma difuso de grandes células B

LEZM – Linfoma esplénico da zona marginal

LF – Linfoma folicular

LH – Linfoma de hodgkin

LLC – Leucemia linfocítica crónica

LMC – Leucemia mieloide crónica

LNH – Linfoma não hodgkin

LPL – Leucemia prolinfocítica

mAc/s – Anticorpo/s monoclonal/ais

MO – Medula óssea

mRNA – RNA mensageiro

NCBM – Neoplasias células B maduras

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

NGS – *Next Generation Sequencing*

Ob – Obinutuzumab

Of – Ofatumumab

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PD-1 - Recetor da proteína de morte programada 1

R - Rituximab

RCB - Recetor das células B

RC – Remissão completa

RVCP – Genes da região variável da cadeia pesada das imunoglobulinas

R/R – Recidiva/refratária

SF3B1 - *Splicing factor 3B subunit 1*

SLT – Síndrome de lise tumoral

SLP - Sobrevida livre de progressão da doença

SP – Sangue periférico

SR – Síndrome de Richter

TC- Timidina-cinase

TCB - Tirosina cinase de Bruton

TCBa - Tirosina cinase do baço

TDL – Tempo de duplicação de linfócitos

TP – Tratamento prévio

TPI – Trombocitopenia autoimune

TRG – Taxa de resposta global

TS – Taxa de sobrevida

V - Venetoclax

QIT- Quimioimunoterapia

ZAP-70 - *Zeta associated protein* com 70 kDa

Índice

| | | |
|------------|---|-----------|
| I | Resumo | 1 |
| II | Abstract..... | 2 |
| III | Abreviaturas..... | 3 |
| V | Objetivo..... | 10 |
| V | Materiais e métodos | 11 |
| VI | Leucemia linfocítica crónica | 12 |
| 1.1 | Fisiopatologia..... | 12 |
| 1.1.1 | Origem celular | 12 |
| 1.1.2 | Recetor das células B e sinalização celular | 13 |
| 1.1.3 | Alterações genéticas e mutações somáticas recorrentes | 15 |
| 1.1.3.1 | Regulação do ciclo celular e apoptose | 15 |
| 1.1.3.2 | Resposta a danos do DNA..... | 16 |
| 1.1.3.3 | Trissomia 12..... | 16 |
| 1.2 | Epidemiologia | 18 |
| 1.3 | Fatores de risco..... | 18 |
| 1.4 | Diagnóstico..... | 19 |
| 1.4.1 | Clínico..... | 19 |
| 1.4.2 | Laboratorial | 20 |
| 1.4.2.1 | Hematológico | 20 |
| 1.4.2.2 | Histológico | 22 |
| 1.4.2.3 | Imunológico | 25 |
| 1.4.2.3.1 | Imunofenotipagem | 25 |
| 1.4.3 | Diagnóstico Molecular | 26 |
| 1.4.4 | Diagnóstico Imagiológico | 28 |
| 1.4.4.1 | Tomografias computadorizadas | 29 |
| 1.4.4.2 | Ressonância magnética | 29 |
| 1.4.4.3 | Imagem por ultrassom..... | 29 |
| 1.4.5 | Diferencial..... | 29 |
| 1.5 | Prognóstico | 31 |
| 1.6 | Estadiamento | 34 |
| 1.6.1 | Sistema de classificação de Rai | 34 |
| 1.6.2 | Sistema de estadiamento de Binet..... | 34 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1.6.3 | Índice prognóstico internacional..... | 35 |
| 1.7 | Terapêutica..... | 36 |
| 1.7.1 | Agentes atualmente utilizados..... | 37 |
| 1.7.1.1 | Agentes alquilantes..... | 38 |
| 1.7.1.2 | Análogos das purinas..... | 38 |
| 1.7.1.3 | Anticorpos monoclonais..... | 39 |
| 1.7.1.4 | Agentes das vias de sinalização de células B..... | 40 |
| 1.7.1.5 | Transplante alogênico de células pluripotentes..... | 41 |
| 1.7.2 | Doentes sem disrupção TP53/del(17p)..... | 42 |
| 1.7.3 | Doentes com mutações TP53..... | 44 |
| 1.7.4 | Crítérios de resposta à terapêutica..... | 45 |
| 1.8 | Complicações..... | 46 |
| 1.8.1 | Síndrome de Richter..... | 46 |
| 1.8.2 | Infeções complicadas..... | 47 |
| 1.8.3 | Complicações autoimunes..... | 47 |
| 1.8.4 | Síndrome da lise tumoral..... | 48 |
| 1.9 | Novos agentes/terapias..... | 48 |
| 1.9.1 | Imunoterapia celular..... | 48 |
| 1.9.2 | Inibidores da Tirosina Cinase de Bruton de nova geração..... | 49 |
| 1.9.3 | Inibidores da Fosfatidilinositol-3-cinase..... | 50 |
| 1.9.4 | Anticorpos anti-CD20..... | 51 |
| 1.9.5 | Inibidores da Tirosina Cinase do Baço..... | 51 |
| 1.9.6 | Outros anticorpos monoclonais..... | 53 |
| 1.9.7 | Estudo de novas combinações..... | 54 |
| 1.9.8 | Inibidores do <i>checkpoint</i> | 54 |
| VII | Discussão..... | 55 |
| VIII | Conclusões..... | 59 |
| IX | Perspetivas futuras..... | 61 |
| X | Referências Bibliográficas..... | 62 |
| XI | Anexos..... | 70 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: Constituição do recetor das células B..... | 14 |
| Figura 2: Vias e moléculas envolvidas na patogénese da LLC. | 17 |
| Figura 3: Doente diagnosticada com leucemia linfocítica crónica que apresenta linfadenopatia cervical bilateral..... | 20 |
| Figura 4: Esfregaço de sangue de um paciente com leucemia linfocítica crónica. Sombra de Gumprecht (A); Linfocitose no sangue periférico de uma paciente com leucemia linfocítica crónica . Pequenos linfócitos B e sombras de Grumprecht (B). | 22 |
| Figura 5: Biópsia de medula óssea de um doente com leucemia linfocítica crónica. | 23 |
| Figura 6: Amostra de uma biópsia de gânglios linfáticos de um indivíduo com leucemia linfocítica crónica (LLC)-B..... | 24 |
| Figura 7: Citometria de fluxo de uma leucemia linfocítica crónica (LLC), mostrando o perfil fenotípico característico: elevada expressão de CD19, CD5, CD23, CD22 e fraca expressão de CD20..... | 26 |
| Figura 8: Deleção 17p13 demonstrada por <i>fluorescence hybridization in situ</i> (FISH). | 28 |
| Figura 9: Mecanismo de ação da fludarabina. Inibição da replicação do DNA através da inibição das enzimas ribonucleotido redutase, DNA polimerase, DNA primase e DNA ligase. | 39 |
| Figura 10: Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais anti-CD20. | 40 |
| Figura 11: Sinalização do recetor das células B. Em destaque a inibição da tirosina cinase do baço pelo entospletinib e o seu impacto na restante cascata de sinalização. | 52 |

Índice Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Sistema de pontuação para o diagnóstico diferencial da leucemia linfocítica crónica..... | 30 |
| Tabela 2: Diagnóstico diferencial da leucemia linfocítica crónica usando imunofenotipagem..... | 30 |
| Tabela 3: Principais marcadores de prognóstico..... | 32 |
| Tabela 4: Índice prognóstico Internacional de leucemia linfocítica crónica.. | 35 |
| Tabela 5: Fármacos aprovados para o tratamento da leucemia linfocítica crónica..... | 37 |
| Tabela 6: Critérios de resposta à terapêutica na leucemia linfocítica crónica..... | 46 |
| Tabela 7: Regimes terapêuticos e posologias atualmente utilizadas no tratamento da Leucemia Linfocítica Crónica..... | 70 |
| Tabela 8: Regime terapêuticos propostos pela <i>National Comprehensive Cancer Network</i> | 71 |

V Objetivo

Sendo a leucemia linfocítica crónica a neoplasia hematológica mais frequente, o objetivo desta monografia intitulada “Leucemia linfocítica crónica. Diagnóstico e terapêutica: Novas abordagens” centra-se numa melhor compreensão da fisiopatologia da doença e dos meios utilizados no seu diagnóstico, bem como das múltiplas abordagens terapêuticas disponíveis atualmente. Esta revisão pretendeu também explorar as terapêuticas que se encontram sob investigação e que têm demonstrado respostas clínicas promissoras no tratamento desta patologia, de modo a aumentar o tempo e a qualidade de vida dos doentes.

V Materiais e métodos

Para a realização da presente monografia foi efetuada uma pesquisa de artigos científicos em jornais como o *Blood Journal* e o *American Journal of Hematology*, bem como nas bases de dados *PubMed*, *ResearchGate* e *Web of Science*.

A seleção dos artigos teve por base os títulos dos mesmos, os resumos, as suas relevâncias para o tema, a credibilidade das fontes e os anos de publicação, entre 2005 e 2020, sendo que a pesquisa foi realizada entre julho de 2019 e agosto de 2020.

De modo a complementar a informação foi ainda consultado o livro *Fundamentos em Hematologia* de *Hoffbrand*, 7ª edição e, também, as *guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), bem como as publicações da Organização Mundial de Saúde. As palavras chave utilizadas foram: leucemia linfocítica crónica, fisiopatologia, prognóstico, diagnóstico e novos agentes terapêuticos.

VI Leucemia linfocítica crónica

A leucemia linfocítica crónica (LLC) é uma neoplasia das células B, caracterizada pela proliferação clonal e pela acumulação de linfócitos B CD5⁺ na medula óssea (MO), no sangue periférico (SP), nos gânglios linfáticos e no baço. Pensa-se que a grande maioria dos casos de LLC decorre de um estado precursor, conhecido como linfocitose de células B monoclonais (LBM) que difere da LLC, essencialmente, pela concentração de linfócitos B circulantes (1,2).

Embora a etiologia da LLC permaneça por esclarecer, muito recentemente foi relatado que, a capacidade de gerar células B clonais pode ser adquirida no estadió de células estaminais hematopoiéticas (CEH), sugerindo que o evento leucemogénico primário pode envolver CEH multipotentes e autorrenováveis (3).

1.1 Fisiopatologia

Na LLC ocorrem alterações no equilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose e o conhecimento emergente da genética e da biologia da LLC indicam que esta não é uma doença homogénea, diferentes tipos de células e um conjunto complexo de lesões genéticas podem estar na origem desta patologia (4).

1.1.1 Origem celular

Para a compreensão da fisiopatologia da doença e dos mecanismos de ação dos fármacos é importante entender em que células a LLC tem origem, bem como quais as alterações que ocorrem nestas e que culminam no desenvolvimento da doença.

O desenvolvimento das células B inicia-se na MO, com diferenciação e maturação das células precursoras linfóides em células B imaturas, sendo este processo dependente do rearranjo das imunoglobulinas (Igs). As células B imaturas expressam, na sua superfície celular IgM de membrana juntamente com heterodímeros Ig α e Ig β , constituindo assim o recetor das células B (RCB). Este é fundamental para o desenvolvimento, maturação e libertação das células B da MO, e desempenha um papel essencial na ativação das células B maduras nos órgãos linfóides secundários (5).

Após a saída da MO, as células B imaturas atingem o SP e quando são expostas a um antígeno sofrem alguns processos de diferenciação no centro germinativo (CG) dos órgãos linfoides secundários. Os linfócitos B entram no CG onde ocorre hipermutação somática dos genes que codificam para as cadeias pesadas das Igs e, à medida que progridem da periferia para a zona central do CG, os linfócitos B, que expressam o RCB sofrem recombinação e comutação de classe das Igs (5,6).

A LLC pode ser dividida em dois subgrupos, com base na presença ou ausência de mutações nos genes da região variável da cadeia pesada (RVCP) das Igs. Existem LLCs que apresentam mutação RVCP e são derivadas de células B que passaram pelo CG dos órgãos linfoides secundários, onde sofreram hipermutação somática das Igs. Por outro lado, existem as LLCs com RVCP não mutada e que são derivadas de células B nativas que não passaram ou sofreram diferenciação no CG. Essa distinção é de interesse biológico e de relevância clínica porque esta mutação é importante para o prognóstico do doente (1,4,7).

Para além da análise dos genes das Igs, estudos fenotípicos corroboram a hipótese que as células da LLC derivam de células B maduras, uma vez que a expressão de marcadores de superfície específicos, como as Igs de membrana, o CD19, o CD20, o CD23, o CD5 e o CD200 é positiva. Para além de serem marcadores característicos das células B, também estão expressos nas células dendríticas, os antígenos CD200 e CD5 (1,4).

1.1.2 Recetor das células B e sinalização celular

De forma a entender os alvos moleculares de alguns fármacos utilizados no tratamento da LLC, é importante conhecer a estrutura e a sinalização mediada pelo RCB. Este, é composto por uma molécula de Ig transmembranar associada a um heterodímero $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, denominados de CD79a e CD79b, respetivamente (figura 1) (7,8).

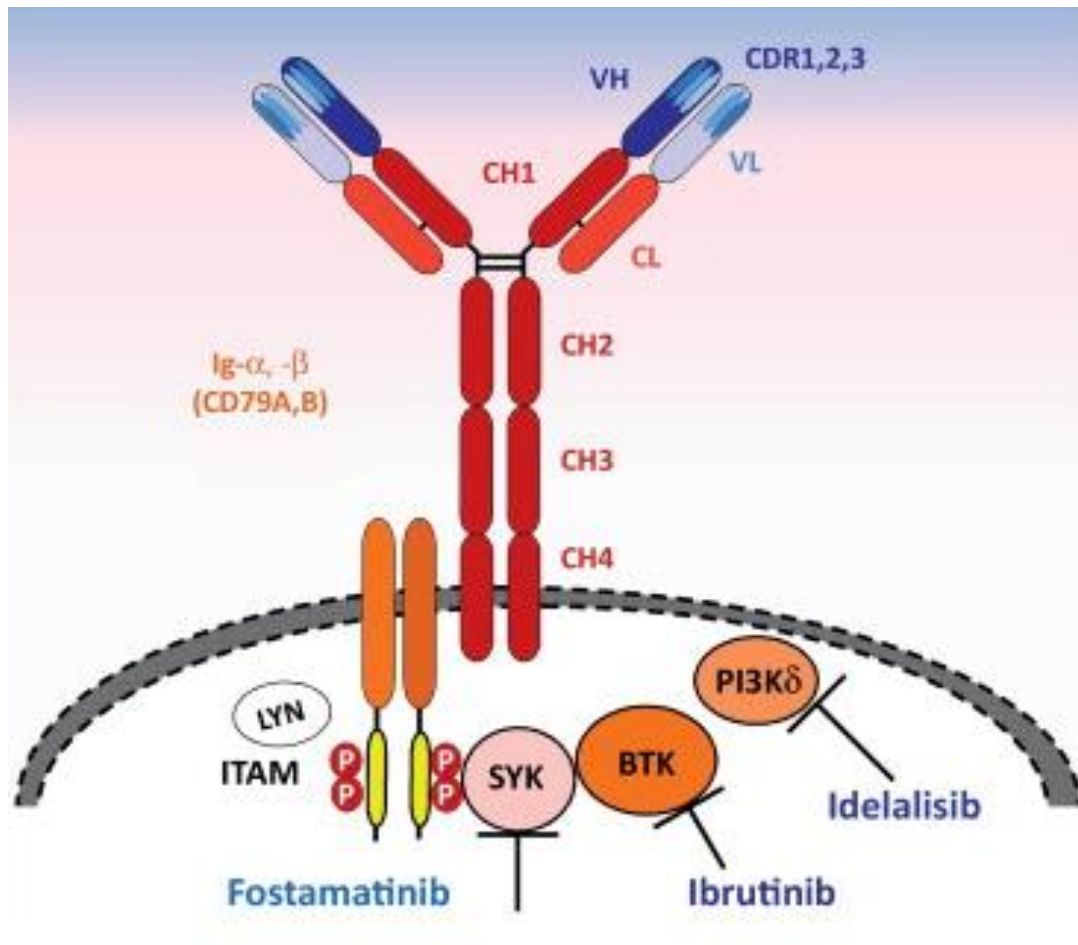


Figura 1: Constituição do recetor das células B. Este consiste nas cadeias pesadas de ligação ao antígeno (VH e CH1-4) e cadeias leves (VL e CL) que são acopladas de forma não covalente às subunidades de sinalização Ig- α (CD79A) e Ig- β (CD79B). A ligação do antígeno ao recetor das células B promove a fosforilação do *Immunoreceptor tyrosine-based activation motif* (ITAMs). Os ITAMs fosforilados recrutam a tirosina cinase do baço e desencadeia a ativação de uma cascata de sinalização que envolve tirosina cinase de Bruton, fosfatidilinositol-3-quinasas, entre outras tirosinas e fatores pertencentes a esta via de sinalização. ITAM - *Immunoreceptor tyrosine-based activation motif*; SYK – tirosina cinase do baço; BTK – tirosina cinase de Bruton; PI3K δ – fosfatidilinositol-3-quinase; LYN – proteína tirosina cinase LYN; VH e CH1-4 – cadeias pesadas de ligação ao antígeno; VL e CL – cadeias leves de ligação ao antígeno. Retirado de (9).

A LLC é caracterizada pela acumulação de células maduras que apresentam o isótipos M e D da Igs (10).

Após a ligação ao antígeno, a sinalização do RCB é iniciada pela fosforilação das caudas citoplasmáticas do CD79a e do CD79b, por uma proteína tirosina cinase

(Lyn) e esta, por sua vez, desencadeia a ativação da tirosina cinase do baço (TCBa). Esta, ativa a tirosina cinase de Bruton (TCB), a fosfatidilinositol-3-cinase (F3C), a fosfolipase Cy2 (FCy2) e a proteína de ligação às células B. O CD19, funcionando como um co-recetor, é importante para a ativação da via de sinalização do RCB, sendo necessário para a ativação do F3C. O F3C, recruta e proporciona a ativação FCy2, a TCB e a proteína cinase B. A FCy2 é responsável pela libertação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático, desencadeando a ativação de cinases reguladas pelo sinal extracelular e das vias de sinalização do fator nuclear kB (FN-kB), o que se culmina na sobrevivência e proliferação de células, bem como na regulação da maturação e migração celular (8,10).

1.1.3 Alterações genéticas e mutações somáticas recorrentes

Existem diferentes alterações genéticas que poderão estar na origem da LLC. Estas têm impacto em diferentes processos, tais como o controlo do ciclo celular, a ocorrência de alterações do DNA, o processamento do RNA mensageiro (mRNA), a sinalização via NOTCH, e a ativação de vias inflamatórias, entre outros. O conhecimento destas alterações é de extrema importância não só para entender a fisiopatologia, mas também na determinação do prognóstico da doença (11,12).

1.1.3.1 Regulação do ciclo celular e apoptose

A alteração genética mais frequente na LLC é a deleção (del) 13q14, que afeta entre 50 a 60% dos doentes. Esta, é mais prevalente na LLC com RVCP mutada que na RCVP não mutada. Estas lesões normalmente são a única anomalia citogenética detetada em alguns casos de LLC, o que sugere que acontecem em estados mais precoces do desenvolvimento desta doença. As partes excluídas nesta região do cromossoma 13, contém os microRNAs (miR15A e miR16A) que, numa célula B normal, exercem função de supressores de tumores, regulando a expressão de proteínas anti-apoptóticas, como a BCL2. A deleção de miR15A e miR16A anula esse efeito inibitório, favorecendo a sobrevivência constitutiva e o ciclo celular das células B tumorais (4,11).

1.1.3.2 Resposta a danos do DNA

A del 17p13 é encontrada frequentemente na LLC e depende do estadió clínico da doença. Normalmente, perdas de 17p envolvem todo o braço curto do cromossoma 17 onde se encontra o gene supressor de tumor TP53 (1).

O TP53 codifica a respetiva proteína, p53, que está envolvida na paragem do ciclo celular e na resposta a danos no DNA e, quando funcional, desencadeia a apoptose das células LLC, em resposta à quimioterapia. Assim, a presença destas mutações está associada a um maior risco de progressão da doença, dada a fraca resposta aos danos provocados no DNA (12,13).

Aproximadamente 10% dos pacientes com LLC possuem del 11q, sendo esta mais prevalente na LLC do subtipo RVCP não mutado. Em geral, a del 11q está associada a mutações no gene ATM (*Ataxia telangiectasia mutated*). O ATM protege a integridade do genoma, regulando a paragem do ciclo celular em G1 e G2 para impedir o processamento de DNA danificado e ativa as vias de reparação do DNA ou, alternativamente, induz apoptose, se o dano ao DNA não puder ser reparado (4,12).

Em alguns pacientes a del 11q, para além de envolver o gene ATM, afeta também o gene BIRC3, um regulador negativo da via do complexo transcricional FN-κB. As mutações no gene BIRC3 são encontradas aquando do diagnóstico de 2,2-4,3% dos casos de LLC, mais concretamente nos que apresentam RCVP não mutada (11,13).

Outra mutação que tende a co-ocorrer com a mutação do gene ATM é a do gene que codifica o *Splicing factor 3B subunit 1* (SF3B1). Este gene é importante no processamento do mRNA, mais concretamente no processo de *splicing*, e há estudos que revelam que a alteração deste gene desregula a resposta aos danos do DNA (4,11,13).

1.1.3.3 Trissomia 12

A trissomia do cromossoma 12 é uma anomalia citogenética recorrente, encontrada em aproximadamente 15% dos doentes diagnosticados com LLC (4).

Embora a trissomia 12 tenha sido classificada como sendo de prognóstico intermédio, a co-ocorrência de mutações no NOTCH1, está associada a um mau

prognóstico. Existe um aumento da frequência da trissomia 12 em doentes com síndrome de Richter (SR), abordado mais extensivamente no ponto 1.8.1 (11,14).

O gene NOTCH1 codifica uma proteína da transmembrana que está envolvida no crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. Além disso, o NOTCH1 regula a apoptose em numerosos tecidos (4,11,13).

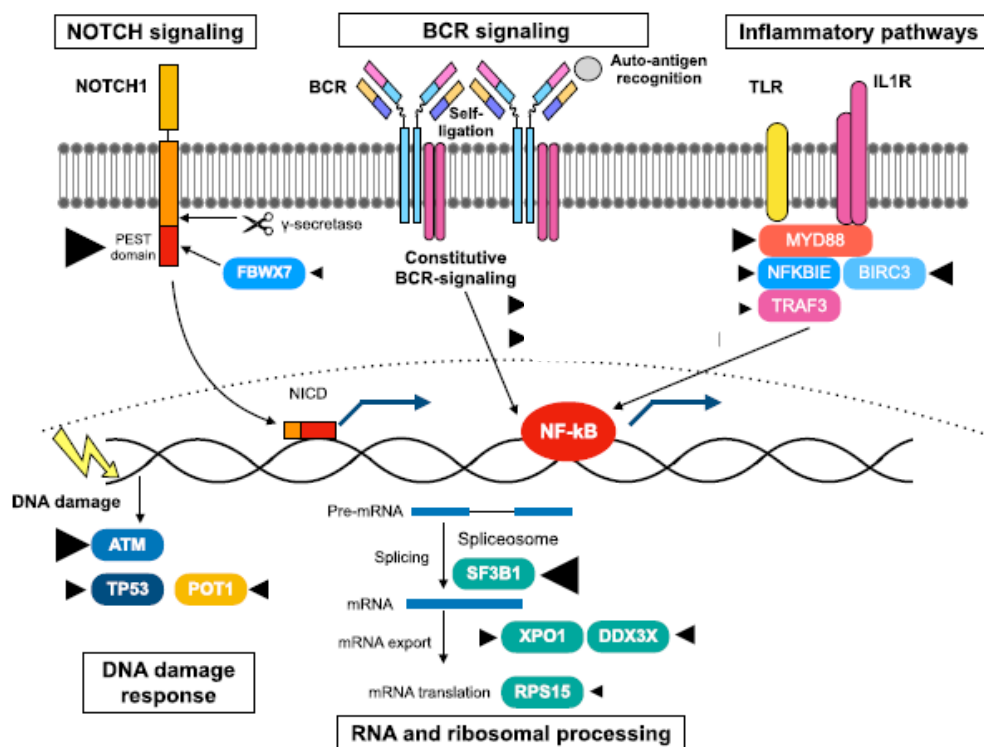


Figura 2: Vias e moléculas envolvidas na patogênese da LLC. Sinalização NOTCH e sinalização do recetor das células B envolvidas na ativação de fatores que culminam diferenciação e sobrevivência celular. Mutações no gene ATM e TP53 que impedem a apoptose em resposta aos danos no DNA. Mutação do gene SF3B1 que impede o processamento do RNA. Mutações BIRC, TRAF3, NFKBIE e MYD88 que impedem o desenvolvimento do processo inflamatório. BCR – recetor das células B; TLR – *Toll like receptors*; IL1R- recetor de interleucina 1; MYD88 – resposta primária de diferenciação mieloide 88; BIRC3 – *Baculoviral IAP Repeat Containing 3*; TRAF3 – Fator associado ao recetor TNF; NFKBIE – Inibidor NFKB *Epsilon*; SF3B1 - *Splicing factor 3B subunit 1*; POT1 - *Protection of telomeres protein*. Retirado de (14).

1.2 Epidemiologia

A LLC é doença hematológica mais comum nas sociedades ocidentais com mais de 15000 doentes diagnosticados anualmente e cerca de 4500 mortes. Existem variações geográficas significativas na incidência de LLC, sendo esta menos comum entre pessoas de origem africana e asiática (15,16).

A incidência da LLC varia com a idade e o sexo do indivíduo de uma população. É rara em pessoas com menos de 50 anos, mas depois dessa idade, ocorre um aumento rápido da incidência. A idade média de diagnóstico é de 70 anos para homens e de 74 para mulheres, sendo que a idade média de morte é de 76 e 81 anos, respetivamente. Familiares em primeiro grau de doentes com LLC têm probabilidade 3 vezes superior de vir a ter LLC, ou outra neoplasia linfóide que a população em geral (1).

Um estudo epidemiológico realizado em Portugal, pelo Registo Oncológico Regional do Sul conclui que a incidência em Portugal é semelhante à dos restantes países ocidentais (17).

1.3 Fatores de risco

Parece não haver uma associação clara entre o risco de LLC e qualquer uma das exposições que, geralmente, causam outros tipos de neoplasias. No entanto, no Vietname, a utilização de um herbicida denominado “agente laranja” parece estar na base do desenvolvimento de alguns casos de LLC (1).

Embora não seja exclusivamente uma consequência da predisposição genética, a agregação familiar fornece fortes evidências de fatores genéticos herdados que desempenham um papel no desenvolvimento da doença. Em várias famílias a existência da LLC correlaciona-se com outros distúrbios linfoproliferativos de células B, como o linfoma de Hodgkin (LH) sugerindo que, parte da predisposição familiar, pode ser mediada por mecanismos pleiotrópicos. Na LLC familiar, a proporção de mulheres afetadas é maior quando comparada à LLC esporádica (18).

1.4 Diagnóstico

Na maioria dos casos, o diagnóstico de LLC é estabelecido através da realização de um hemograma. A análise do esfregaço de sangue e a contagem diferencial das células B por imunofenotipagem também devem ser efetuadas.

1.4.1 Clínico

Na maioria das vezes, os pacientes com LLC são assintomáticos no momento do diagnóstico e tomam conhecimento da doença após detecção de linfocitose, aquando da realização de um hemograma de rotina. No entanto, a LLC pode ter várias apresentações clínicas. Alguns indivíduos sentem-se bem e são totalmente ativos, mas uma minoria, apresenta sintomas relacionados com a doença, denominados sintomas constitucionais ou sintomas B. Estes, incluem febre inexplicável, acima dos 38°C, fadiga, perda de cerca de 10% do peso de forma involuntária, num período de 6 meses, suores noturnos excessivos, plenitude abdominal com saciedade precoce e aumento da frequência de infeções. Alguns indivíduos podem apresentar sintomas de uma citopenia autoimune (por exemplo, anemia hemolítica autoimune ou púrpura trombocitopénica autoimune) como astenia e palidez. No exame físico, é frequente observar-se adenopatias, hepatomegalia e esplenomegalia. Os nódulos linfáticos aumentados podem ser facilmente palpáveis nas regiões cervical, axilar e inguino-femoral (Figura 3) (19–21).



Figura 3: Doente diagnosticada com leucemia linfocítica crônica que apresenta linfadenopatia cervical bilateral. Retirado de (18).

1.4.2 Laboratorial

1.4.2.1 Hematológico

Laboratorialmente, deve ser realizado um hemograma completo que, inclui as contagens das células sanguíneas e a análise das suas morfologias, bem como o perfil bioquímico do doente (3).

O diagnóstico da LLC requer a presença de 5000 linfócitos B por mL, no sangue periférico, que persiste por um período mínimo de 3 meses. Estes linfócitos apresentam uma aparência madura e um imunofenótipo característico. É realizada a análise do esfregaço de sangue, onde são encontrados linfócitos maduros caracteristicamente pequenos, com um núcleo denso, sem nucléolos discerníveis e com pouco citoplasma. São encontradas manchas de *Gumprecht*, sendo estas muito frequentes na LLC (figura 4). Estas são sombras nucleares originadas pela destruição de células aquando a realização do esfregaço de SP, devido à sua fragilidade (3,21–23).

De destacar que, por vezes, outras alterações como anemia, trombocitopenia e neutropenia podem estar presentes. Por isso, é necessária a realização de um hemograma completo onde parâmetros tais como a concentração de hemoglobina (Hb), as plaquetas, a diferenciação e quantificação de linfócitos, também são avaliadas (24).

Na presença de anemia esta, normalmente, é normocítica e normocrómica, sendo que é expectável encontrar nestes doentes Hb menor que 12 g/dl em mulheres ou 13 g/dl em homens, volume globular médio entre 80-94 fl, hemoglobina globular média entre 27-32 pg e concentração de hemoglobina globular média entre 32-36 g/dl (25).

Em caso de anemia é importante a realização do teste de Coombs que, ao pesquisar se existem anticorpos ligados às hemácias, permitirá distinguir se a anemia presente é do tipo autoimune (25,26).

A trombocitopenia pode estar presente no momento do diagnóstico (geralmente ligeira), ou ocorrer a qualquer momento, no decurso da LLC. Um valor de plaquetas abaixo dos $100 \times 10^9/L$ pode ser detetado em estadios mais avançados da doença (27,28).

Alguns parâmetros bioquímicos também deverão ser tidos em conta, mais concretamente aqueles que refletem a integridade da função renal e hepática como o cálcio, os fóstatos, os uratos, a lactato desidrogenase, a aspartato aminotransferase, a alanina aminotransferase, a fostatase alcalina, a $\beta 2$ microalbumina e a albumina (4,29).

A concentração sérica de Igs (IgG, IgA, IgM), normalmente encontra-se diminuída nos doentes com LLC, portanto é necessário avaliar este parâmetro uma vez que, a hipogamaglobulinémia se reflete num maior risco de o doente apresentar infeções. Doentes com LLC, são mais suscetíveis a infeções virais, tais como a hepatite B, a hepatite C e o vírus da imunodeficiência humana 1 e 2, entre outros. Além disso é importante avaliar a existência de infeções antes de iniciar tratamento (30).

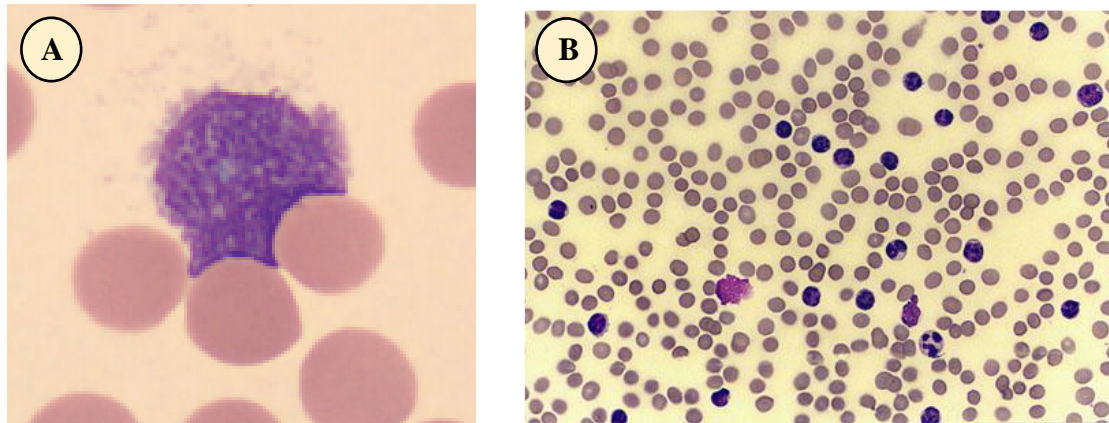


Figura 4: Esfregaço de sangue de um paciente com leucemia linfocítica crónica. Sombra de Gumprecht (A). Retirado de (20); Linfocitose no sangue periférico de uma paciente com leucemia linfocítica crónica. Pequenos linfócitos B e sombras de Grumprecht (B). Retirado de (31).

1.4.2.2 Histológico

Em cerca de 30% dos doentes com LLC as células encontradas no aspirado da MO são células linfóides maduras. A extensão e o padrão de infiltração da medula (difusa versus não difusa) podem refletir a carga do tumor. Um limiar de 30%, ou mais, de linfócitos no aspirado de MO foi utilizado no passado como critério de diagnóstico para LLC. Atualmente, o aspirado e a biópsia MO geralmente não são necessários para o diagnóstico da LLC. No entanto, podem ajudar a esclarecer se as citopenias (neutropenia, anemia, trombocitopenia) estão relacionados com a infiltração leucémica da MO. Nestes casos, um biópsia da MO pode fornecer informações importantes, antes de iniciar a terapêutica com agentes citotóxicos. É recomendável repetir a biópsia da MO em indivíduos com citopenia persistente após o tratamento, para esclarecer a relação entre a doença e a terapia. Uma biópsia da MO é obrigatória para confirmar uma remissão completa (RC) (22).

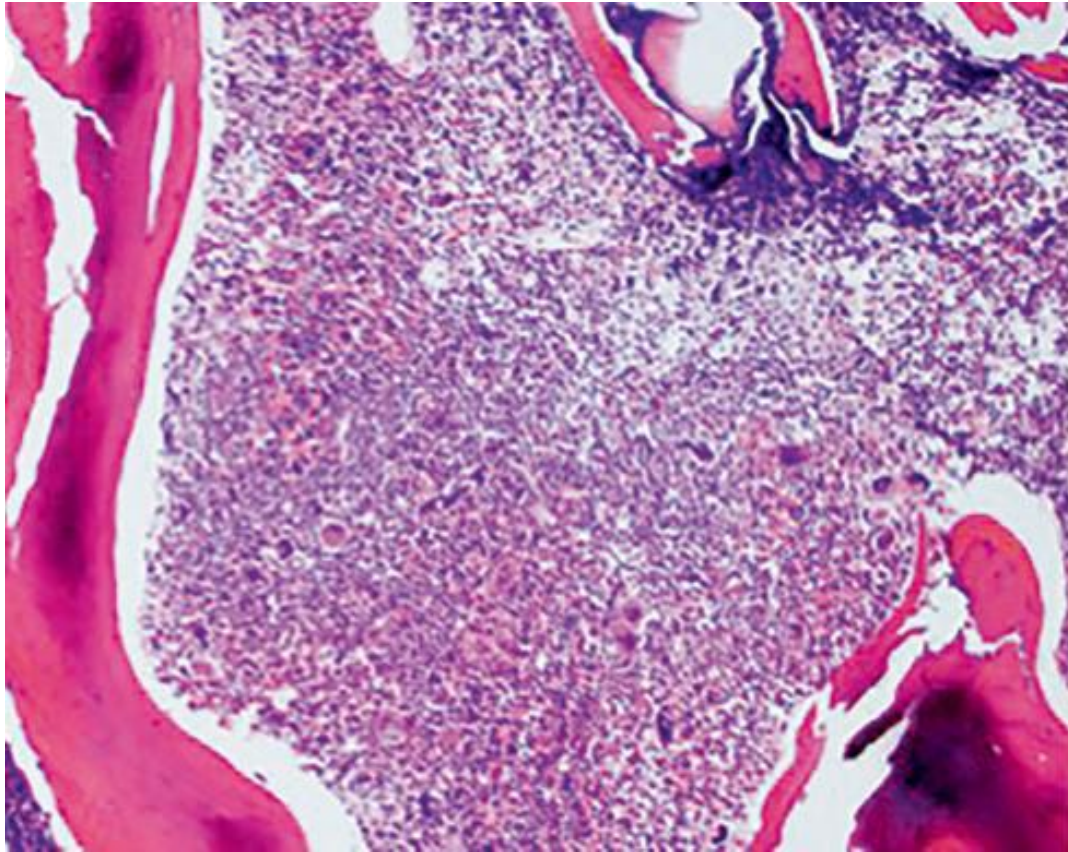


Figura 5: Biópsia de medula óssea de um doente com leucemia linfocítica crónica. Observa-se um envolvimento difuso da medula óssea, tipicamente associado a LLC em estadio avançado. Retirado de (21).

A biópsia dos gânglios linfáticos raramente é realizada no diagnóstico da LLC. Esta biópsia, em pacientes com LLC conhecida, geralmente limita-se à exclusão/confirmação de grande transformação em indivíduos que se pensa terem a SR (32,33).

Todo ou parte de um gânglio é removido para que possa ser examinado ao microscópio. Na figura 6, apresenta-se uma imagem de um corte histológico, obtido por biópsia de gânglios linfáticos de um doente; é possível observar a proliferação difusa de pequenas células linfóides, com áreas pálidas ocasionais, correspondentes a centros de proliferação. Na zona mais ampliada da imagem é possível observar um paraimunoblasto (célula grande com nucléolos proeminentes) dentro de 1 centro de proliferação (ponta de seta) (33) .

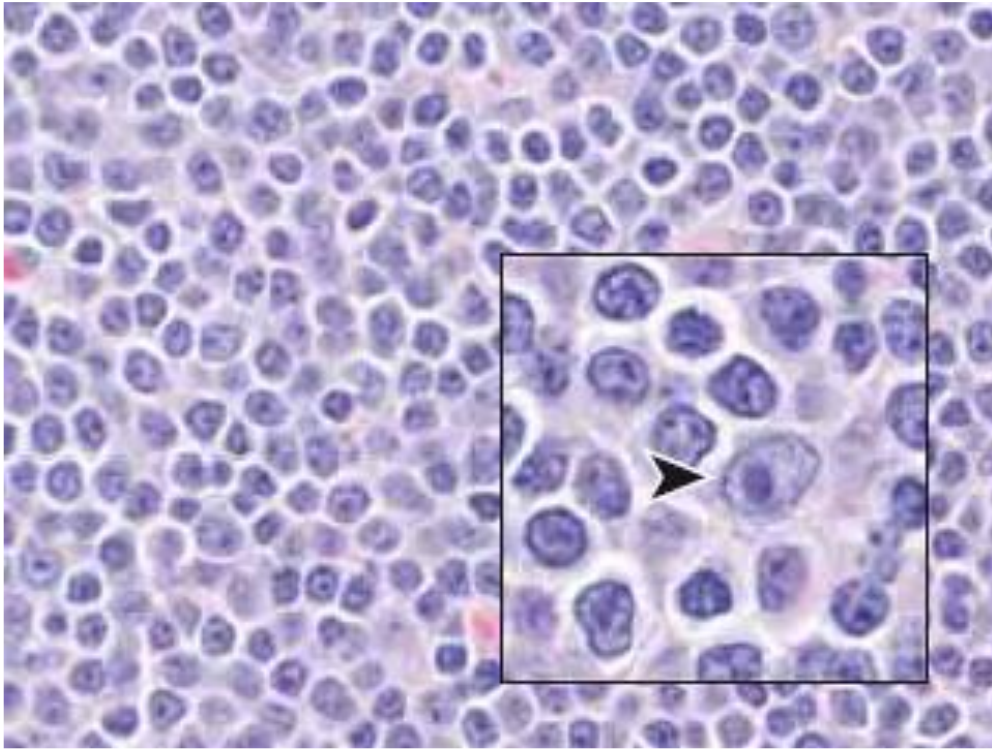


Figura 6: Amostra de uma biópsia de gânglios linfáticos de um indivíduo com leucemia linfocítica crônica. (coloração de hematoxilina-eosina; ampliação original 100x; área destacada ampliação 400x). Retirado de (34).

1.4.2.3 Imunológico

1.4.2.3.1 Imunofenotipagem

A imunofenotipagem é uma metodologia robusta para o estudo da LLC. Após detecção de linfocitose e depois da análise morfológica, deve realizar-se este teste de forma a confirmar as suspeitas de LLC e descartar outras patologias relacionadas com as células B e T. Este, é um teste obrigatório nos casos que apresentam linfocitose leve (35).

Os marcadores imunológicos permitem a identificação de doenças derivadas das células B e T. Nas neoplasias das células B, permitirão a identificação da natureza clonal dos linfócitos, mostrando as restrições das cadeias leves das Igs (21,33).

As células da LLC co-expressam o antigénio de superfície CD5 e também antigénios característicos das células B (CD19, CD20 e CD23) e Igs de superfície. Os níveis de CD20 e CD79b são caracteristicamente baixos, quando comparado com os encontrados nas células B normais. Cada clone destas células é restrito à expressão de cadeias leves de Ig *kappa* ou *lambda* (3,22,36).

Um recente e grande esforço de harmonização confirmou que um painel de CD19, CD5, CD20, CD23, e cadeia *kappa* geralmente é suficiente para estabelecer o diagnóstico de LLC. Nos casos mais duvidosos, marcadores como CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 ou ROR1 (recetor membranar tirosina cinase) podem ajudar a confirmar o diagnóstico (1,3).

Além do valor diagnóstico dos marcadores de membrana, a análise imunofenotípica é útil para a detecção da doença residual mínima (DRM) e para avaliar o prognóstico, através da determinação da expressão de CD38 ou da *Zeta associated protein* com 70 kDa (ZAP-70). A ZAP-70 é uma proteína cinase normalmente expressa nos linfócitos T e células NK, mas ausente nos linfócitos B, no entanto, ela é expressa nas células B de doentes com os genes da RVCP não mutados (1,15,21,22,33).

O reportório imunológico típico da LLC é: FMC7 (um epítipo específico CD20), CD5 e CD23– e expressão fraca de Ig de superfície, geralmente IgM com ou sem IgD, (Figura 7). O CD79b e o CD22 estão ausentes ou são expressos fracamente na membrana celular (35).

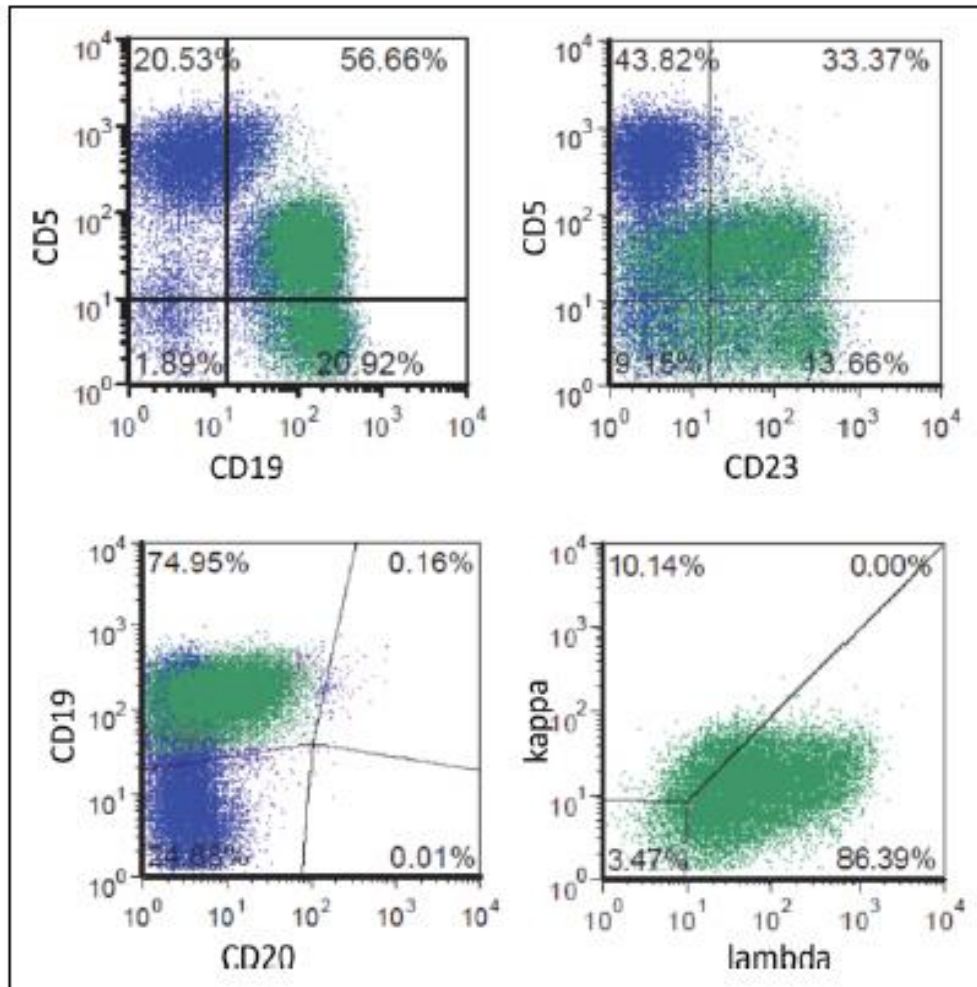


Figura 7: Citometria de fluxo de uma leucemia linfocítica crónica (LLC), mostrando o perfil fenotípico característico: elevada expressão de CD19, CD5, CD23, CD22 e fraca expressão de CD20. Retirado de (26).

1.4.3 Diagnóstico Molecular

Na LLC a avaliação clínica, hematológica e morfológica é geralmente suficiente para estabelecer um diagnóstico, contudo as técnicas moleculares podem ser úteis como ferramenta de prognóstico.

A análise citogenética interfásica com *fluorescence in situ hybridization* (FISH) é o método padrão para detetar anomalias cromossómicas que podem ter significado prognóstico. Alterações citogenéticas que podem ser detetadas por FISH estão presentes em, aproximadamente, 80% dos pacientes com LLC não tratada (16).

A FISH é usada para identificar rearranjos cromossômicos que podem diferenciar a LLC de outras condições, tais como o linfoma de células do manto, além de ajudar na estratificação da doença. A utilidade da FISH é limitada pela necessidade de identificar uma sonda de região específica e pelo número de sondas que podem ser usadas ao mesmo tempo (20).

Ao contrário da FISH, a cariotipagem de banda G, pode ser aplicada a todos os cromossomas simultaneamente, exigindo que as células estejam na metáfase. As células são interrompidas na metáfase do ciclo celular, quando os cromossomas estão mais condensados e facilmente visíveis. A coloração produz um padrão de bandas característico, permitindo a distinção de cromossomas individuais e a identificação de anormalias numéricas e estruturais (13,37).

Podem ser realizados também *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ou *Next-Generation Sequencing* (NGS), da RVCP das Ig comparando-a depois à sequência da linha germinativa, para dividir então os doentes nas duas categorias relativas à cadeira pesada das Igs (38).

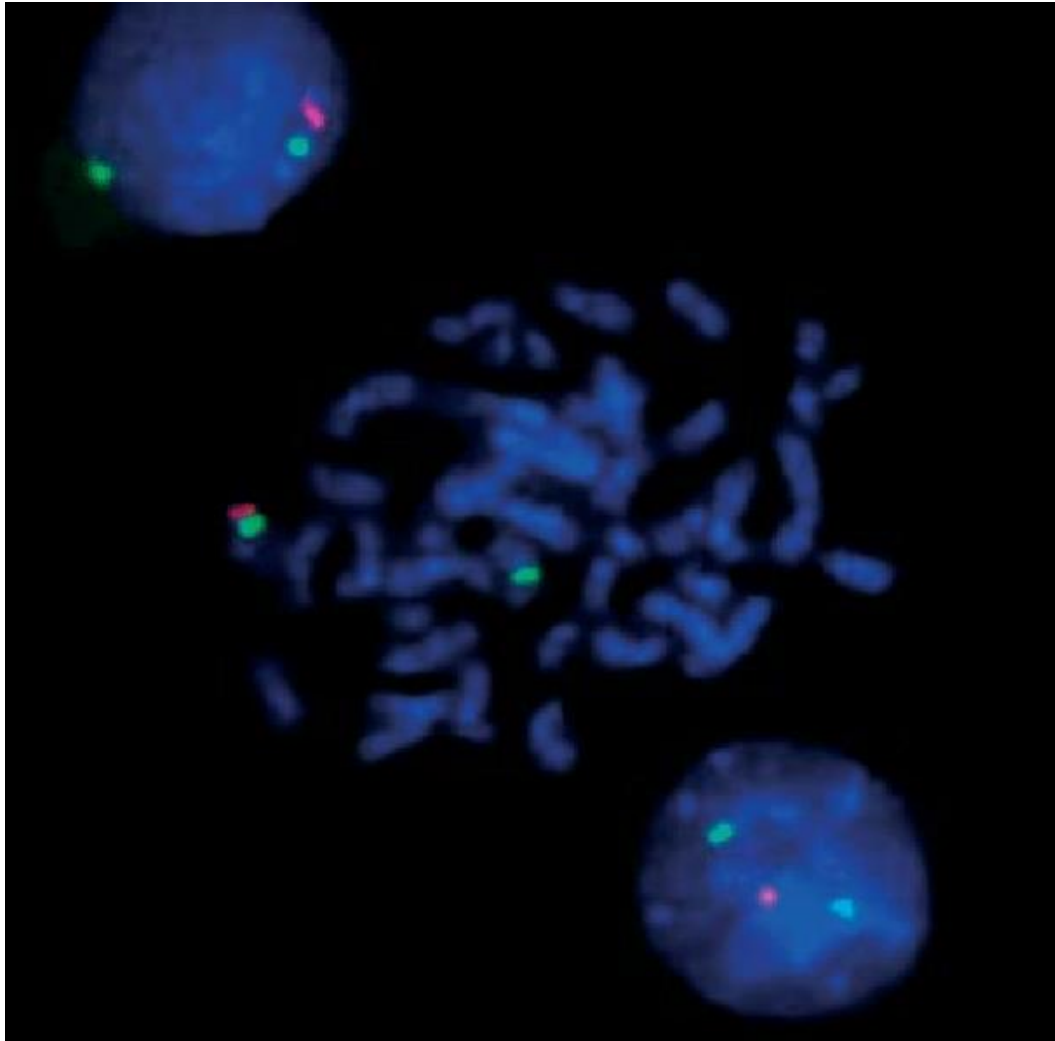


Figura 8: Deleção 17p13 demonstrada por *fluorescence hybridization in situ* (FISH). Uma metáfase (centro) e dois núcleos interfásicos mostram dois pontos centroméricos verdes representando duas cópias do cromossoma 17. A sonda de DNA específica para 17p13 (um sinal / célula vermelha) indica a perda dessa região num dos cromossomas. Retirado de (39).

1.4.4 Diagnóstico Imagiológico

Os testes de imagem usam raios x, ondas sonoras ou campos magnéticos para criar imagens do interior do corpo. Estes não são feitos para diagnosticar a LLC, mas podem ser realizados para detetar metástases ou a extensão dos tumores (40).

1.4.4.1 Tomografias computadorizadas

A tomografia computadorizada pode ajudar a saber se algum gânglio linfático ou órgão está aumentado. Geralmente, não é necessário para diagnosticar a LLC, mas pode ser feita se o médico suspeitar que a leucemia está a afetar algum órgão como, por exemplo, o baço (41).

1.4.4.2 Ressonância magnética

Os exames de ressonância magnética geralmente não são necessários em pessoas com LLC, no entanto são úteis para examinar o cérebro e a medula espinhal e detetar metástases nestes locais (41).

1.4.4.3 Imagem por ultrassom

O ultrassom pode ser usado para observar os gânglios linfáticos próximos da superfície do corpo ou para procurar órgãos aumentados, como o fígado ou o baço (41).

1.4.5 Diferencial

Muitas vezes, a apresentação clínica e a morfologia celular não são suficientes para distinguir LLC de outras neoplasias das células B maduras (NCBM). A LLC precisa de ser diferenciada de outras leucemias e linfomas, tais como, leucemia prolinfocítica (LPL), tricoleucemia, linfomas não Hodgkin (LNH) na fase leucémica, linfoma de células do manto (LCM), linfoma esplénico da zona marginal (LEZM) sem ou com linfócitos vilosos e linfoma folicular (LF) (42,43).

A metodologia mais fiável para fazer a diferenciação das neoplasias das células B, é a imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF). Através da expressão de vários antígenos leucocitários foi criado um sistema de pontuação, que permite distinguir entre LLC e outras NCBM. Pontuação entre 4 e 5 indicam LLC típica e entre 0 e 3 sugerem diferentes NCBM (33,38).

Tabela 1: Sistema de pontuação para o diagnóstico diferencial da leucemia linfocítica crónica. Retirado de (33).

| Marcadores | Pontos | |
|------------|----------------|------------|
| | 1 | 0 |
| CD5 | Positivo | Negativo |
| CD23 | Positivo | Negativo |
| FMC7 | Negativo | Positivo |
| Igs | Baixo | Médio/Alto |
| CD22/CD79b | Baixo/Negativo | Médio/Alto |

Com base nesses mesmos antígenos e outros marcadores específicos é possível diferenciar as diversas NCBM, como resumido na tabela 2.

Tabela 2: Diagnóstico diferencial da leucemia linfocítica crónica usando imunofenotipagem. Adaptado de (17,23,33).

| | LBN | LLC | LM | LLP | LF | HCL | LZM |
|-------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Igs | ↑ | ↓ | ↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑ |
| CD5 | X | ↑ | ↑ | ↓ | X | X | X |
| CD23 | X | ↑ | X | ↓ | X | X | X |
| CD79b | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ |
| FMC7 | ↑ | ↓ | ↑↑↑ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |
| CD20 | ↑ | ↓ | ↑↑↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| CD22 | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑↑↑ | ↑ |
| CD103 | X | X | X | X | X | ↑ | X |
| CD200 | X | ↑↑↑ | ↓ | X | X | X | X |
| CD25 | ↓ | ↓ | X | ↓ | X | ↑↑↑ | ↑ |
| CD11c | ↓ | ↓ | X | ↓ | X | ↑↑↑ | ↑ |
| CD10 | X | X | X | X | ↓ | X | X |
| CD43 | X | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↓ | X | X | ↓ |
| ROR1 | X | ↑ | ↑ | ---- | ↓ | ↑ | ↓ |

LBN – linfocitose B normal; LLC – leucemia linfocítica crónica; LM – linfoma do manto; LLP – linfoma linfoplasmático; LF – linfoma folicular; HCL – *Hairy cells leukemia*; LZM – linfoma da zona marginal; ↑ - expressão elevada; ↑↑↑ - expressão muito elevada; ↓ - expressão baixa; X – não expresso

Outra condição semelhante à LLC e que importa diferenciar é a LBM. Estes indivíduos não apresentam envolvimento de nódulos linfáticos ou outros tecidos, mas apresentam uma população de linfócitos pequenos e imunofenotipicamente semelhantes às células da LLC, no SP e MO, mas esta linfocitose encontra-se abaixo do limiar necessário para o diagnóstico de LLC (35,44).

A distinção da LLC das doenças relacionadas é importante para um diagnóstico preciso e, conseqüentemente, um prognóstico e tratamento adequados ao doente.

1.5 Prognóstico

Devido à heterogeneidade da LLC, existem diversos fatores de prognóstico que se encontram resumidos na Tabela 3. É importante definir quais os indivíduos que correm maior risco de progressão da doença, de forma a terem um acompanhamento mais rigoroso, e prever que pacientes apresentam maior probabilidade de não responderem à terapêutica ou de recidivarem (45,46).

Enquanto alguns marcadores são prognósticos, ou seja, avaliam o risco de progressão da doença e morte, auxiliando os médicos no aconselhamento ao doente, na determinação da frequência do acompanhamento e na identificação dos mais apropriados para o tratamento precoce e adaptado ao risco, outros preveem a resposta da doença a tratamentos específicos e são clinicamente úteis na adaptação das opções terapêuticas ao doente (11,42,46).

Tabela 3: Principais marcadores de prognóstico. Adaptado de (36,37).

| Categoria | Biomarcador |
|-----------------------------|---|
| Fatores do doente | Idade, género, etnia |
| Marcadores da doença | Envolvimento dos gânglios linfáticos, hepatomegalia, LDT, CAL, trombocitopenia |
| Expressão antigénica | CD38, ZAP70, CD49d/VLA-4 |
| Serologia | β 2M, TK, LDH, IL-8 |
| Genéticos | Del17p, mutação TP53, del11q, trissomia 12, mutação NOTCH1, metilação DNA, mutação SF3B1, mutação BIRC3, mutação BRAF, miR-223, miR29c, miR-155 |
| Imunogenéticos | Estrutura RCB, sequência RVCP |

LDT – tempo de duplicação dos linfócitos; CAL – contagem absoluta de linfócitos ZAP70 - proteína associada à cadeia zeta; VLA-4, molécula de adesão de leucócitos vasculares; β 2M – β 2 microglobulina; TK - timidina cinase; LDH - lactato desidrogenase; IL-8, interleucina 8; miR - microRNA; IGHV, gene variável de cadeia pesada de imunoglobulina; RCB - recetor de células B.

Através de CF é possível avaliar marcadores de expressão de antígeno, como a expressão de CD38 e ZAP-70 e, mais recentemente, CD49b. Tanto a expressão positiva de CD38 como de ZAP-70 está associada a resistência à terapêutica, menor taxa de sobrevivência e necessidade de iniciar o primeiro tratamento mais precocemente. Num estudo internacional o CD49d forneceu valor prognóstico independente da mutação das RVCP das Igs (42,43).

As del nos cromossomas 17p e 11q são, historicamente, marcadores de mau prognóstico, ocorrendo em LLC com maior risco. Estas alterações estão associadas a uma maior recaída e a resistência à quimioterapia. Uma del 13q é vista como uma mutação favorável, quando não associada a outras anomalias citogenéticas. Outro achado favorável comum é a trissomia 12 (42).

Através de NSG é possível identificar vários genes mutantes recorrentes em doentes com LLC. Vários estudos relataram que as mutações no NOTCH1 estão associadas a menor tempo de progressão da doença e menor sobrevida global (SG). Alguns autores sugeriram que indivíduos com trissomia 12, mutações no NOTCH1 e

no RCB possuem risco aumentado de SR. Mutações no SF3B1 estão igualmente associadas a menor tempo de progressão da doença e SG. No entanto, esta é independentemente de outros marcadores prognósticos (13).

Até ao momento, a mutação associada ao baixo risco é a BIRC3 (42,43).

Em 1999, dois grupos independentes relataram que pacientes com maior grau de mutação somática na RVCP das Igs tiveram maior taxa de sobrevida (TS). Esses estudos mostraram que pacientes com LLC com RVCP mutadas apresentavam uma SG mediana superior a 20 anos, enquanto que aqueles que tinham RVCP não mutadas apresentavam SG mediana de aproximadamente 8 anos, revelando então que a RVCP mutadas é preditiva de um bom prognóstico, ao contrário da RVCP não mutadas (42).

Os níveis séricos de beta 2 microglobulina (β 2M), estão elevados numa grande variedade de neoplasias hematológicas. A sua medição de β 2M no soro é fácil, rápida, barata e altamente reprodutível. Os níveis séricos de β 2M estão correlacionados com a sobrevida livre de progressão de doença (SLP). Doentes com níveis inferiores a 3,5 mg/L têm um tempo de progressão substancialmente mais longo do que os que têm níveis superiores a 3,5 mg/L. Níveis elevados de β 2M estão associados a taxas mais baixas de RC e menor SG (43).

A timidina-cinase (TC) é uma proteína intracelular envolvida na síntese de DNA, portanto, o aumento da expressão de TC pode refletir o aumento da proliferação de linfócitos. Níveis elevados de TC são preditivos de progressão da doença, embora exista alguma discordância quanto ao valor ideal a ser usado para estratificar os doentes. Matthews e outros descobriram que o nível de TC estava correlacionado com um tempo de duplicação (TDL) de linfócitos mais rápido e, também com o tempo para progressão, a expressão de ZAP-70, a expressão de CD38 e outros achados relacionados com mau prognóstico (43).

O TDL, definido como o tempo que leva para duplicar a contagem absoluta de linfócitos, a partir da data do diagnóstico, também tem valor prognóstico em indivíduos com LLC. Foi realizado um estudo que mostrou que aqueles pacientes cuja contagem de linfócitos dobrou em menos de 12 meses tiveram uma sobrevida mediana significativamente mais curta (36 meses), enquanto aqueles que apresentam um TDL de linfócitos mais longo apresentaram uma SG mais longa. Os padrões observados no exame da MO também têm valor prognóstico. Um padrão difuso de envolvimento,

incluindo a destruição da arquitetura normal da MO e a substituição de células hematopoiéticas e células adiposas por linfócitos, foi associado à diminuição da TS (43).

1.6 Estadiamento

Aquando do diagnóstico de LLC, o estadiamento clínico é determinado com o objetivo de avaliar a extensão da doença, orientar o tratamento e estabelecer um prognóstico.

Os dois sistemas de estadiamento da LLC utilizados na prática clínica são o sistema de estadiamento de Binet, proposto em 1981, e a classificação de Rai sugerida em 1975, sendo que o primeiro é usado com mais frequência. No entanto, ambos são recomendados pelo *Internacional Workshop Group on CLL*. Estes dois sistemas são simples e baratos, e recorrem a exames físicos e a testes laboratoriais padrão (2).

1.6.1 Sistema de classificação de Rai

Na LLC ocorre um aumento gradual e progressivo do número de linfócitos leucémicos no SP e na MO. Existe linfadenopatia e organomegalia, envolvendo o baço e o fígado e, conseqüentemente, ocorrerá um comprometimento da função da MO, levando a anemia e trombocitopenia. A classificação de Rai atualmente estabelece três categorias de risco, tendo em conta estas alterações. Este sistema define como doença de risco baixo, os doentes que apresentam linfocitose no SP e/ou MO (> 30% de linfócitos). Doentes com linfocitose, gânglios linfáticos aumentados em qualquer local, esplenomegalia e/ou hepatomegalia (sendo estes aumentos de volume palpáveis ou não) são definidos como portadores de doença de risco intermédio. Por último, a doença de alto risco inclui os doentes com anemia relacionada com a doença (3,15,22,47).

1.6.2 Sistema de estadiamento de Binet

O sistema de estadiamento de Binet tem em conta as alterações da função da MO (anemia e trombocitopenia) e diferencia-se da classificação de Rai, uma vez que, tem em conta o número de áreas envolvidas. As áreas linfóides consideradas são a região

cervical, incluindo o anel Waldeyer, a zona axilar, sendo que o envolvimento de ambas as axilas contam como uma área, os gânglios inguinais, o baço e o fígado palpável no exame físico (3,15,47,48).

Este sistema define o estadió A com Hb \geq 10 g/dL, mais de 100000 plaquetas por μ L e até duas áreas envolvidas; estadió B como Hb \geq 10 g/dL, mais de 100000 plaquetas por μ L e organomegalia superior ao definido para o estadió A (isto é, 3 ou mais áreas de aumento nodal ou de órgãos); e estadió C com Hb $<$ 10 g / dL e/ou contagem de plaquetas menor que 100000/ μ L (3,15).

1.6.3 Índice prognóstico internacional

O índice prognóstico potencialmente mais relevante foi desenvolvido por um consórcio internacional de grupos de estudo e é chamado de Índice Prognóstico Internacional de LLC. As últimas duas décadas geraram uma infinidade de marcadores prognósticos como já foi referido anteriormente. Para reduzir as informações prognósticas avassaladoras e redundantes aos parâmetros prognósticos essenciais e clinicamente relevantes, foi construído este índice abrangente que combina informações clínicas, biológicas e genéticas, (Tabela 4). Este, tem em conta cinco fatores prognósticos independentes, a deleção e/ou mutação do TP53, o estado mutacional da RVCP das Igs, o doseamento da β 2 microglobulina sérica, o estadió clínico e idade do doente (15,48).

Tabela 4: Índice prognóstico Internacional de leucemia linfocítica crónica. Retirado de (40).

| Marcador prognóstico | Ponto | Total | Categoria de Risco | 5 anos – sobrevida global (%) |
|--|-------|-------|--------------------|-------------------------------|
| <i>Idade > 65 anos</i> | 1 | 0-1 | Baixo | 93,2 (90,5-96,0) |
| <i>Estadió: Rai I-IV ou Binet B/C</i> | 1 | | | |
| <i>RVCP não mutada</i> | 2 | | | |
| <i>β2M > 3,5 mg/dL</i> | 2 | | | |
| <i>Del17p ou mutação TP53</i> | 4 | | | |
| | | 2-3 | Intermédio | 79,3 (75,5-83,2) |
| | | 4-6 | Alto | 63,3 (57,9-68,8) |
| | | 7-10 | Muito alto | 23,3 (12,5-34,1) |

Del17p – deleção 17p; β 2M - β 2 imunoglobulinas; RVCP – região variável das cadeias pesadas das imunoglobulinas.

1.7 Terapêutica

Dado o elevado número de opções terapêuticas existentes, a seleção do melhor tratamento para um determinado paciente com LLC requer uma adequada análise clínica e um uso apropriado das ferramentas de diagnóstico (22,23,49).

Nem todos os doentes diagnosticados com LLC requerem tratamento. Os doentes recém diagnosticados, assintomáticos e que se encontrem no estadio de Binet A e B, e Rai 0, I ou II deverão ser apenas vigiados a cada 3-6 meses, não existindo evidência de que seja benéfico iniciar terapêutica (21,49,50).

O tratamento da LLC deverá ser iniciado apenas quando o indivíduo apresenta doença de maior risco (estadio de Binet C e Rai III e IV), quando a doença progride ou os doentes apresentam doença ativa e sintomática. Segundo as *guidelines* do *International Workshop of Chonic Lymphocytic Leukemia*, a doença ativa é definida quando pelo menos um dos seguintes critérios está presente:

1. Evidência de insuficiência progressiva da MO, manifestada pelo desenvolvimento de anemia e/ou trombocitopenia, ou agravamento destas.
2. Aumento do volume do baço ou esplenomegalia progressiva ou sintomática.
3. Aumento dos gânglios linfáticos, de 10 cm, ou linfadenopatia progressiva ou sintomática.
4. Linfocitose progressiva com um aumento de mais de 50% ao longo de um período de dois meses, ou TDL menor que 6 meses. Devem excluir-se outros fatores que contribuam para a linfocitose, que não seja a LLC, como por exemplo, a administração de esteroides.
5. Complicações autoimunes, incluindo anemia ou trombocitopenia que não respondem ao tratamento com corticosteroides.
6. Envolvimento extraganglionar sintomático ou funcional (por exemplo, pele, rim, pulmão, coluna vertebral).
7. Sintomas significativos relacionados com a doença: Perda de peso não intencional $\geq 10\%$ nos últimos 6 meses; fadiga significativa; febre $\geq 100,5^\circ$ F ou $38,0^\circ$ C por duas ou mais semanas sem evidência de infeção; suores noturnos por um período superior a um mês sem evidência de infeção (22,23).

Antes de iniciar um tratamento as comorbilidades do paciente deverão ser avaliadas e tidas em consideração, pois este pode estar apto para iniciar terapêutica, ou não, com determinados agentes que poderão causar toxicidade para certos órgãos. Outro parâmetro a ter em conta na seleção da terapêutica é a fase do tratamento em que o doente se encontra, isto é, se vai iniciar terapêutica de primeira linha ou se é doença recidiva/refratária. Além destes, o tipo de alteração que esteve na génese da leucemia também deverá ser considerado para uma melhor escolha e adaptação do tratamento ao doente (51).

1.7.1 Agentes atualmente utilizados

Existem diversos fármacos aprovados para o tratamento da LLC e outros ainda em fase de estudo. São várias as classes e alvos terapêuticos, como resumido na tabela 5.

Tabela 5: Fármacos aprovados para o tratamento da leucemia linfocítica crónica. Adaptado de (22,29).

| | |
|--|----------------|
| Agentes alquilantes | Bendamustina |
| | Clorambucil |
| | Ciclofosfamida |
| Análogos das purinas | Fludarabina |
| | Pentostatina |
| Anticorpos monoclonais | Obinutuzumab |
| | Ofatumumab |
| | Rituximab |
| | Alemtuzumab |
| Inibidor da Tirosina Cinase de Bruton | Ibutrinib |
| | Acalabrutinib |
| Inibidor da Fosfatidilinositol-3-cinase | Idelalisib |
| | Duvelisib |
| Inibidor da BCL-2 | Venetoclax |

BCL-2 - *B-cell lymphoma 2*

Muitos fármacos são utilizados em regimes terapêuticos duplos ou triplos, de forma a reduzir os riscos de toxicidade e a aumentar o sinergismo e, conseqüentemente, a resposta à terapêutica. As posologias e os regimes habitualmente utilizados estão resumidos na tabela em anexo (49,52,53).

Atualmente as terapêuticas farmacológicas instituídas não são curativas, apenas permitem o controlo da doença e a diminuição da sua progressão (52).

1.7.1.1 Agentes alquilantes

A bendamustina (B) é um fármaco citostático com uma estrutura única, que combina as características dos análogos dos nucleosídeos de purina e dos agentes alquilantes. Os principais mecanismos de ação são a indução de apoptose, a inibição do controlo da mitose e a indução de danos no DNA. Subjacente ao seu mecanismo de ação está o bloqueio eficaz do desenvolvimento da hélice do DNA. Conseqüentemente, ocorrem numerosos danos permanentes à estrutura deste, o que leva à morte celular das células malignas (54,55).

O clorambucil (Cl) afeta a replicação do DNA e a transcrição do RNA por alquilação e ligação cruzada à cadeia de DNA, levando então a citotoxicidade (52).

A ciclofosfamida (Ci) evita a divisão celular, ligando-se covalentemente às cadeias de DNA e diminuindo a sua síntese (1,56).

1.7.1.2 Análogos das purinas

O mecanismo de ação da fludarabina (F), demonstrado na figura 9, consiste na inibição da replicação do DNA através da inibição de enzimas importantes neste processo, como a DNA polimerase, a ribonucleotídeo redutase, a DNA ligase e a DNA primase (57).

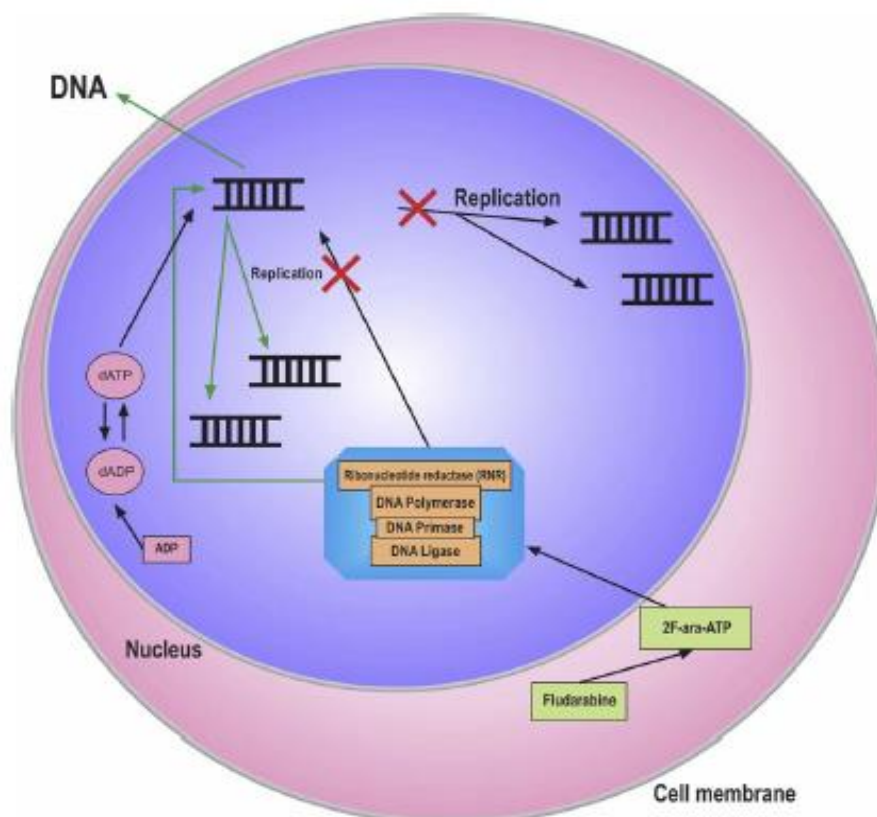


Figura 9: Mecanismo de ação da fludarabina. Inibição da replicação do DNA através da inibição das enzimas ribonucleotídeo redutase, DNA polimerase, DNA primase e DNA ligase. RNR – ribonucleótido redutase; ADP – adenosina difosfato; ATP – adenosina trifosfato Retirado de (28).

A pentostatina inibe a adenosina desaminase. Esta, evita a desaminação da adenosina em inosina, o que resulta na acumulação de desoxiadenosina e de desoxiadenosina 5'-trifosfato, afetando a síntese de DNA e a morte celular (52).

1.7.1.3 Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAc) utilizados no tratamento da LLC são divididos em grupos com base nas proteínas alvo. Alguns desses anticorpos, rituximab (R), ofatumumab (Of) e obinutuzumab (Ob), têm como alvo o antígeno CD20, enquanto o alemtuzumab (Al) tem como alvo o antígeno CD52, sendo estas proteínas encontradas na superfície dos linfócitos B. A CD20 é uma fosfoproteína transmembranar, não glicosilada, que está envolvida na regulação da ativação dos

linfócitos B, bem como na sua diferenciação e proliferação, pois funciona como canal de cálcio, sendo expressa na superfície de pré-linfócitos B e linfócitos B maduros (57,58).

Após a ligação ao CD20, esses mAbs ativam a citotoxicidade dependente do complemento e a toxicidade mediada por células e dependente do anticorpo, direcionada para células que expressam CD20 (58).

O AI foi o primeiro mAb aprovado na LLC em 2001 e esperava-se que desempenhasse um papel significativo no tratamento desta doença. É um bom alvo para induzir citotoxicidade celular mediada por anticorpos ou resposta imunitária mediada pelo complemento (15).

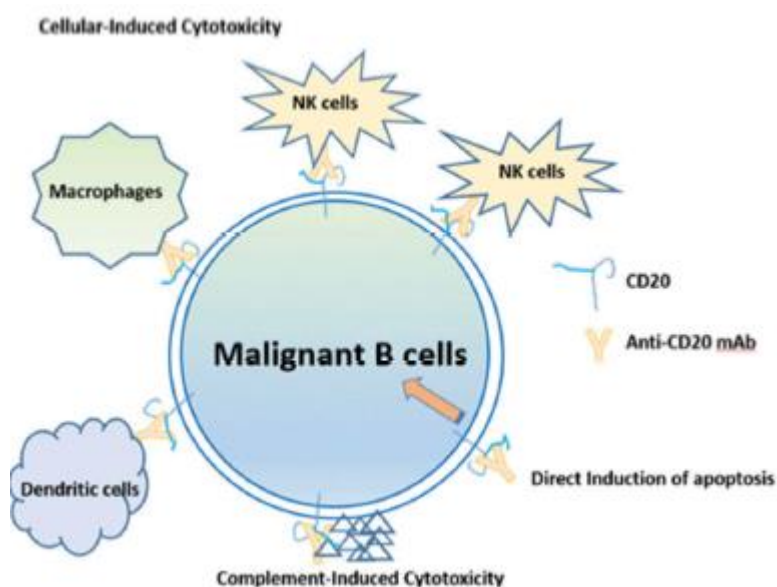


Figura 10: Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais anti-CD20. Citotoxicidade induzida pelo complemento, indução direta da apoptose, citotoxicidade celular. Anti-CD20 mAb – anticorpo anti-CD20. Retirado de (29).

1.7.1.4 Agentes das vias de sinalização de células B

Existem diferentes fármacos que podem inibir diversas vias que interferem com a sinalização das células B. A ativação do TCB resulta na ativação de fatores transcricionais necessários para a proliferação e diferenciação de células B. Esta proteína também está envolvida na sinalização através de outros recetores relacionados

com a migração e a adesão dessas células, como os recetores das quimiocinas e das integrinas. A ativação desses recetores é importante para múltiplas funções, incluindo a sobrevivência das células B malignas (1,25,59).

O ibrutinib (Ib) liga-se irreversivelmente a um resíduo de cisteína (Cys-481) da proteína TCB e inibe a sua fosforilação e atividade enzimática, resultando em menor sobrevida e proliferação das células B malignas (1,59).

O idelalisib (Id) é um inibidor potente e altamente seletivo da isoforma- δ da F3C, que é muito expressa em células B malignas. Esta inibição resulta na apoptose das células tumorais. Este foi o primeiro inibidor de F3C usado na clínica (20).

O duvelisib (Du), é o primeiro fármaco oral com inibição dupla, inibindo F3C δ e a F3C γ , recentemente aprovado para LLC e LF previamente tratados. A inibição da isoforma δ tem como resultado a apoptose de células tumorais malignas, enquanto a inibição da isoforma γ reduz a diferenciação e a migração de células de suporte no microambiente tumoral. Além disso, ocorre desregulação da quimiocina relacionada com a quimiotaxia e a migração celular, exibindo efeitos significativos na redução da proliferação e da sobrevivência celular, em células de doentes com LLC (60).

A BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) está sob expressa na LLC e medeia a sobrevivência de células B leucémicas. O Venetoclax (V) inibe diretamente a proteína BCL-2, ativando as proteínas pró-apoptóticas e restaurando o processo apoptótico (19).

1.7.1.5 Transplante alogénico de células pluripotentes

O transplante alogénico de células pluripotentes é a única terapia curativa conhecida. O momento ideal para o transplante ainda está a ser investigado. Ele está associado a elevadas taxas de mortalidade e morbilidade, por isso é uma opção a equacionar apenas em grupos de doentes muito específicos. A maioria dos pacientes é idoso e muito frágil para considerar o transplante de células-tronco na primeira remissão clínica (19,21,51).

O Al está a ser estudado para uso no transplante de células pluripotentes. Esse agente pode desempenhar um papel importante na eliminação de DRM em pacientes submetidos a transplante autólogo (15,50).

1.7.2 Doentes sem disrupção TP53/del(17p)

São diversas as organizações que têm vindo a publicar *guidelines* de forma a harmonizar o tratamento dos doentes com LLC, sempre com base em estudos que visam demonstrar a segurança e eficácia da terapêutica.

Segundo as orientações da ESMO, a terapêutica de primeira linha para doentes com menos de 65 anos, com função renal normal, fisicamente ativos, sem del17p ou mutação TP53 e sem comorbilidades passava pela quimioimunoterapia (QIT) com FCiR, e a principal opção para doentes mais velhos (> 65 anos) era B e R. Combinações com análogos das purinas como cladribina ou pentostatina demonstravam ter atividade semelhante. Este paradigma tem vindo a alterar-se com a descoberta de novos fármacos e estudos desenvolvidos sobre os mesmos, o que permitiu um maior grau de evidência sobre a utilização destes na LLC (29,54).

As *guidelines* da NCCN sugerem que o tratamento preferencial para doentes sem del17p ou mutação TP53, com comorbilidades significativas, e mais de 65 anos, passe pelos regimes com Ib, acalabrutinib com ou sem associação ao Ob e, por fim, V com Ob. Este regime também é aplicável a doentes sem esta del/mutação, mais jovens e sem outras patologias associadas. A ESMO preconiza para estes mesmos doentes que a terapêutica *standard* é a combinação de Cl com um mAc anti CD20 como o R, o Of ou o Ob (29,53).

O Ib recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizado como terapêutica de primeira linha em todos os doentes com LLC, pois em diversos estudos mostrou vantagem relativamente à SLP e a taxa de resposta global (TRG). Passámos então a ter como opções viáveis QIT e o Ib, por isso as características da doença e preferências da pessoa portadora desta, são tidas em conta para escolher a opção de tratamento apropriada (61,62).

Apesar do regime tradicional de QIT com FCiR mostrar vantagem e remissão a longo prazo em doentes com mutações da RVCP das Igs, a combinação de Ib e R é promissora em termos de TS e SLP em doentes com menos de 70 anos (49).

Os regimes com Ib em combinação com R e Ib em monoterapia, demonstram maior SLP em doentes idosos sem qualquer tratamento prévio (TP) do que regimes mais antigos como o BR (63–65).

A associação de Ib com Ob é uma opção viável para doentes com mais de 65 anos, uma vez que, está associado a um menor risco de progressão da doença e SLP superior e ausência de DRM detetável na MO ou no SP (66).

O V recebeu a aprovação da FDA para terapêutica de primeira linha para o tratamento da LLC em doentes idosos e com comorbilidades. A associação deste com Ob também é vantajosa neste grupo de doentes. Este poderá ser o primeiro tratamento sem quimioterapia e tratamento de duração fixa para pacientes com LLC a ser considerado como primeira linha (19,49,67).

Recentemente, em novembro de 2019, a FDA aprovou o acalabrutinib para a LLC. O uso de acalabrutinib foi associado a taxas mais baixas de fibrilhação atrial (3 a 4%), sangramento (2%) ou hipertensão (2 a 3%) em comparação com o que foi relatado com Ib (58).

No que diz respeito ao tratamento de LLC recidiva ou refratária (R/R), os novos agentes são superiores aos regimes de QIT. O Ib mostrou benefício da TS quando comparado ao Of, levando à sua aprovação pela FDA para a LLC recidiva. Os efeitos adversos, no entanto, ainda representam uma barreira em alguns doentes e podem levar à descontinuação desta terapêutica (68).

O acalabrutinib, um inibidor da TCB de segunda geração, como referido anteriormente, possui um perfil de segurança diferente, com menor taxa de efeitos adversos. Vários estudos demonstram que o acalabrutinib é superior a outros regimes como Id+B e BR na LLC R/R. Além disso, *as guidelines da NCCN* propõem acalabrutinib em pacientes intolerantes ao Ib (8,68,69).

A combinação de V e R é uma mais valia no tratamento da LLC R/R pois, em muitos doentes o resultado é uma DRM indetetável (68).

O Id e Du são fármacos aprovados pela FDA para o tratamento de doentes com LLC R/R. O Id em combinação com o R foi superior ao R em monoterapia em pacientes sem TP. Os resultados de um estudo, mostraram que doentes com R/R tratados com Du melhoraram a SLP em comparação com Of em monoterapia. Além disso, há um risco relatado mais alto de certas infeções devido à desregulação das células T (49).

Em caso de LLC R/R, o tratamento deve ser feito apenas em doentes sintomáticos, se a recidiva acontecer 24 a 36 meses após QIT deve voltar-se ao

tratamento inicial, exceto se ocorrer mutação TP53. Se acontecer em menos de 24 meses, ou não responder à terapia inicial dever-se-á alterar a terapêutica, incluindo Ib ou Id combinado com R. Os doentes que não respondem nem progridem com o tratamento com inibidores da cinase podem ser medicados com um inibidor da cinase diferente ou com antagonistas do BCL2, quando disponíveis (29).

1.7.3 Doentes com mutações TP53

As *guidelines* da ESMO recomendam que doentes com del/mutação de TP53 sejam tratados com Ib em primeira linha. Devido a complicações infecciosas graves, o inibidor de F3C, Id, combinado com R só é recomendado em primeiro lugar em doentes não adequados para inibidores de TCB, e se forem seguidas as medidas profiláticas, referidas mais adiante. Caso contrário, os doentes inadequados para a terapia com inibidores da RCB podem ser tratados com o V. Segundo a NCCN, devem ser tratados preferencialmente com acalabrutinib, Ob, Ib ou V em associação com Ob (29,53).

Os regimes de QIT não são eficazes em pacientes com anomalias de TP53 (aTP53) e, portanto, não são recomendados (53,66).

Vários estudos demonstraram-se a eficácia do Ib em doentes sem TP e com aTP53, os resultados relativos à RC, SLP e SG foram muito superiores aos resultados históricos obtidos com FCiR, BR e outros regimes. A associação de Ib e Ob também demonstrou resultados favoráveis neste grupo de doentes, assim como a combinação Ib apoiando o Ib como primeira escolha terapêutica (29,53,66,70).

Quanto à LLC R/R vários estudos com principal foco os doentes com del17p demonstraram que o tratamento com Ib+Of é promissor, assim como regimes com V+Ob que mostram benefícios claros em termos de TRG, taxa de RC e ausência de DRM (49,68).

O acalabrutinib também tem vindo a ser estudado em doentes com del17p e mostra-se promissor, no entanto, é necessário um acompanhamento mais longo dos doentes (69).

O V foi inicialmente aprovado para doentes com del17p e após uma linha de tratamento anterior. Os inibidores da F3C, Id e Du, são eficazes em pacientes com aTP53 (56,67).

Outros regimes alternativos estão explanados em anexo.

1.7.4 Critérios de resposta à terapêutica

A avaliação da resposta aos fármacos deve incluir um exame físico e um exame ao sangue e à MO. O momento da avaliação da resposta para terapias com duração definida de tratamento (como abordagens QIT) deve ser de pelo menos 2 meses após a conclusão da terapia. Para definir a resposta à terapia, dois grupos de parâmetros precisam de ser avaliados e documentados: os parâmetros do grupo A, que avaliam a carga tumoral linfóide e os sintomas constitucionais (parâmetros do grupo B) que avaliam o sistema hematopoiético (Tabela 6).

Para terapias continuadas ou estratégias de tratamento que contenham uma fase de manutenção, a avaliação da resposta deve ser realizada pelo menos 2 meses após o doente atingir sua resposta máxima ou num momento predefinido no protocolo terapêutico; neste caso, não é necessário interromper a terapia para avaliação da resposta. A resposta máxima pode ser definida como uma fase de tratamento na qual nenhuma melhoria adicional é observada durante pelo menos 2 meses em que o doente faz a terapêutica. Além disso, quando apropriado, uma avaliação adicional da resposta (ou seja, avaliação da MO) pode ser realizada pelo menos 2 meses após o doente não apresentar DRM no sangue periférico (1).

Tabela 6: Critérios de resposta à terapêutica na leucemia linfocítica crónica. Adaptado de (59).

| Grupo | Parâmetro | RC | RP | DP | DE |
|----------|-------------------------------------|--|---|-----------------------|----------------------------|
| A | Nódulos linfáticos | Nenhum maior ou igual a 1,5 cm | Decréscimo maior que 50% | Aumento maior que 50% | Mudança de -49% a +49% |
| | Tamanho do fígado/baço | Tamanho do baço < 13 cm; Fígado normal | Decréscimo maior que 50% | Aumento maior que 50% | Mudança de -49% a +49% |
| | Sintomas constitucionais | Nenhum | Alguns | Alguns | Alguns |
| | Contagem dos linfócitos circulantes | Normal | Decréscimo maior que 50% | Aumento maior que 50% | Mudança de -49% a +49% |
| B | Contagem de plaquetas | Maior ou igual a 100×10^9 /L | Maior ou igual a 100×10^9 /L ou aumento maior ou igual a 50% | Aumento maior que 50% | Mudança de -49% a +49% |
| | Hemoglobina | Maior ou igual a 11,0 g/dL (sem transfusão ou eritropoetina) | Maior ou igual a 11,0 g/dL ou aumento maior ou igual a 50% | | Aumento de <11g/dL ou <50% |
| | Medula | Normocelular, sem células LCC, sem nódulos linfóides B | | | Sem mudanças |

RC – remissão completa; RP – remissão parcial; DP – doença em progressão; DE – doença estabilizada

1.8 Complicações

1.8.1 Síndrome de Richter

No decurso da doença, aproximadamente 2% a 10% dos doentes com LLC desenvolvem a SR esta, consiste na transformação da LLC num linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) ou LH. A biópsia dos gânglios linfáticos é obrigatória para o diagnóstico desta condição e a tomografia por emissão de positrões pode ser útil. Enquanto novos agentes terapêuticos estão sob investigação, a QIT ainda é a abordagem recomendada para o tratamento desta condição (40,71).

Dependendo do subtipo histológico de transformação linfomatoso, os doentes que são adequados para terapia intensiva devem receber regimes atualmente utilizados

no tratamento do LDGCB ou LH. Doentes mais jovens que obtêm boa resposta são candidatos ao transplante alogênico de CEH. O inibidor do *checkpoint*, pembrolizumab, mostrou atividade no SR, mas não na LLC (71,72).

1.8.2 Infecções complicadas

O risco de infecções está relacionado com a deficiências progressivas na imunidade mediada por anticorpos e células. Além disso, a terapia pode agravar o comprometimento imunológico, particularmente a F e os mAbs anti-CD20 mas também, os inibidores do RCB. Por esse motivo, as infecções representam uma causa frequente de morbidade e mortalidade na LLC (73).

As infecções são tipicamente bacterianas e devem ser tratadas precocemente. Certos agentes quimioterapêuticos e, também o AI, podem aumentar o risco de infecções como citomegalovírus ou reativação de alguns vírus, como o *Pneumocystis jiroveci*. Para reduzir o risco de infecção por citomegalovírus podem ser administrados fármacos antivirais como o aciclovir ou o valaciclovir. Para ajudar a prevenir a pneumonia por *Pneumocystis*, muitas vezes são administrados antibacterianos como trimetoprim com sulfametoxazol (73).

Para doentes com infecções repetidas e níveis de anticorpos no sangue baixos, podem ser administradas Igs, por via intravenosa, para aumentar os níveis destas e ajudar a prevenir infecções. As Igs por via intravenosa são geralmente administradas uma vez por mês no início, mas, também, podem ser administradas conforme o necessário, com base em exames de sangue dos níveis de anticorpos.

A vacinação profilática é recomendada, mas a vacina viva deve ser evitada. É recomendado que as pessoas com LLC recebam a vacina contra a pneumonia a cada 5 anos e, anualmente, a vacina contra a gripe (74).

1.8.3 Complicações autoimunes

As complicações autoimunes são comuns na LLC, ocorrendo em 10% a 20% dos pacientes. A anemia hemolítica auto-imune (AHAI) é a forma mais comum de

citopenia autoimune, (4,3% a 9,7%) a trombocitopenia imune (TPI) é 4-5 vezes menos comum (3,75).

A AHAI ou TPI devem ser tratadas antes de decidir se a terapêutica para LLC é necessária. A terapia de primeira linha é a prednisolona. As terapias de segunda linha para pacientes intolerantes ou refratários a esteróides incluem ciclosporina, Igs intravenosas, agentes miméticos de trombopoietina, ciclofosfamida em baixa dose, R, AI e esplenectomia. Os regimes contendo R são recomendados em pacientes que não apresentam anomalias na TP53. Se a AHAI/TPI se desenvolver durante o tratamento da LLC, o mesmo regime deve ser utilizado novamente neste paciente com extrema cautela e, somente, se nenhuma alternativa eficaz estiver disponível. A neutropenia autoimune geralmente responde ao fator estimulador de colónias granulocíticas (27,28,75).

1.8.4 Síndrome da lise tumoral

Os doentes com LLC raramente experimentam síndrome de lise tumoral (SLT) após terapia com esquemas baseados em análogos da purina. No entanto, a SLT pode ocorrer após o tratamento com medicamentos como a lenalidomida, o V ou os anticorpos monoclonais anti-CD20 tipo II. Por esse motivo, os pacientes em ensaios clínicos de fase inicial devem ser monitorizados quanto a possível para SLT, que deve ser tratada adequadamente (63,76).

1.9 Novos agentes/terapias

1.9.1 Imunoterapia celular

A terapia celular com células CAR-T direcionadas a CD19 é a abordagem imunoterapêutica mais sofisticada e recente. Um CAR é uma construção sintética complexa que transfetada para células T permite reconhecer o antígeno específico na superfície das células tumorais, independentemente da restrição do complexo *major* de

histocompatibilidade. A produção de células CAR T é um processo tecnologicamente avançado e muito caro (77).

Assim que as células CAR T são produzidas, elas são expandidas *ex vivo* e, em seguida, transfetadas para o doente após a quimioterapia linfodepletora. Esta mostrou eficácia no tratamento de doentes com LLC R/R que apresentaram progressão da doença, mesmo naqueles que progrediram após o tratamento com Ib e também mostraram vantagem quando comparadas ao transplante de CEH, sobretudo em doentes com menos de 65 anos (15,61).

1.9.2 Inibidores da Tirosina Cinase de Bruton de nova geração

Atualmente estão a ser estudados novos inibidores da TCB, de segunda e terceira geração, com o objetivo de contornar os problemas daqueles que estão a ser utilizados há décadas, como o Ib. Estes problemas passam pelo desenvolvimento de mutações que conferem resistência ao tratamento e, também, devido aos efeitos adversos destes fármacos, mais concretamente à fibrilhação atrial que, muitas vezes, leva à suspensão da terapêutica (78).

O mecanismo de ação dos inibidores da TCB convencionais passa pela ligação covalente destes com a cisteína C481. Muitas vezes esta cisteína encontra-se mutada, o que leva à resistência clínica. Para dar resposta a esta situação estão a ser estudados inibidores não-covalentes da TCB. Nestes, a ligação à cisteína C481 não é necessária, o que os torna uma opção potencial para doentes com resistência a inibidores da TCB covalentes. Os fármacos que se encontram atualmente em ensaios de fase inicial e que se enquadram neste grupo são vecabrutinib (SNS-062), ARQ-531 e LOXO-305 (8,78,79).

O vecabrutinib está em investigação, num estudo de fase Ib/II em doentes com neoplasias de células B em estado avançado (61).

O ARQ 531 é um inibidor potente e com boa biodisponibilidade oral. Este, demonstrou superioridade em relação ao Ib, quando estudado em modelos de ratinhos com LLC e LDGCB, mostrando então vantagem na LLC resistente ao Ib e nos casos em que ocorre SR. A utilização de ARQ 531 em monoterapia está a ser investigada (em fase I), para avaliar a sua segurança e atividade anticancerígena em relação ao

escalonamento de dose, em doentes com neoplasia das células B R/R. Os dados apresentados em 2018 demonstraram que este tratamento foi bem tolerado, apoiando o aumento contínuo da dose. No entanto, é necessário um acompanhamento mais longo e um número maior de doentes para estabelecer sua eficácia e efeitos a longo prazo (79).

O LOXO-305 é igualmente um inibidor de TCB da nova geração altamente seletivo, não covalente. Está atualmente a decorrer um estudo de fase I/II multicêntrica (NCT 03740529) de LOXO-305 oral em doentes com neoplasias de células B previamente tratadas. Este estudo envolveu vários doentes, incluindo indivíduos com LLC e leucemia mieloide crónica (LMC). A atividade clínica foi observada dentro do primeiro ciclo de terapia. No entanto, é necessário um acompanhamento mais longo e um número maior de doentes para avaliar sua eficácia e segurança (78).

Por outro lado, também estão a ser investigados inibidores mais específicos, como o zanubrutinib, que parece causar menos efeitos adversos. Este é um inibidor potente e altamente seletivo da TCB e atualmente é aprovado pela FDA para o tratamento da LMC. Este fármaco forneceu altas taxas de resposta, quando usado como primeira linha em doentes com LLC e del17p, embora ainda com um acompanhamento relativamente curto (78,79).

O tirabrutinib é um inibidor da TCB altamente potente e específico. Foi testado em doentes com diversas neoplasias malignas que afetam as células B. No grupo com LLC, cerca de 96% dos doentes obteve resposta nos primeiros 3 meses de terapia. O efeito adverso mais comum foi a diarreia, no entanto, alguns doentes apresentaram alterações hematológicas ao longo da terapêutica, mas estas resolveram-se espontaneamente. Foi realizado um estudo em doentes com doença R/R e os doentes com mutação TP53 demonstraram uma boa TRG (78,79).

1.9.3 Inibidores da Fosfatidilinositol-3-cinase

O umbralisib (TGR-1202) é um inibidor de última geração de F3Cδ, que é estruturalmente distinto de outros inibidores de F3Cδ e mostra melhor seletividade de isoformas. Este fármaco, demonstrou ser promissor num ensaio inicial de fase I,

mostrando um perfil de segurança mais favorável do que outros inibidores de F3C com menor incidência de efeitos adversos do tipo autoimune (61,80).

O medicamento possui uma estrutura e um perfil de atividade exclusivos e distintos dos outros inibidores de F3Cδ em desenvolvimento, incluindo maior seletividade para a isoforma de F3Cδ e um maior tempo de semi-vida, o que permite a sua administração em doses diárias. Além disso, o perfil de segurança do umbralisib difere do de outros inibidores da F3Cδ, particularmente em relação à toxicidade hepática (81).

1.9.4 Anticorpos anti-CD20

O ublituximab é um novo anticorpo monoclonal anti-CD20 quimérico, modificado por engenharia biológica para aumentar a citotoxicidade dependente de anticorpos (70,80).

Estudos de fase I/II realizados em indivíduos com neoplasias de células B R/R, onde se incluíam pessoas com LLC R/R, demonstraram que a monoterapia com ublituximab tem uma boa eficácia e é bem tolerada em doentes que foram previamente tratados com R (80).

Foram realizados alguns estudos que demonstraram que a combinação de ublituximab com Ib é segura e promissora em LLC R/R. Esta combinação obteve uma TRG de 80%, sendo que a terapêutica apenas com Ib obteve uma resposta de 47%. Ensaio clínico de fase II demonstraram que esta combinação induz uma resposta rápida e independente das alterações citogenéticas ou da presença de mutações (70,80).

A combinação de ublituximab com umbralisib também tem vindo a ser alvo de estudo, e mostrou eficácia em relatórios preliminares de pacientes com LNH R/R e LLC (80).

1.9.5 Inibidores da Tirosina Cinase do Baço

Um potencial alvo terapêutico a montante de TCB e F3Cd na via de sinalização do RCB é a TCBA que medeia a sinalização, proliferação, migração e sobrevivência das células da LLC (19).

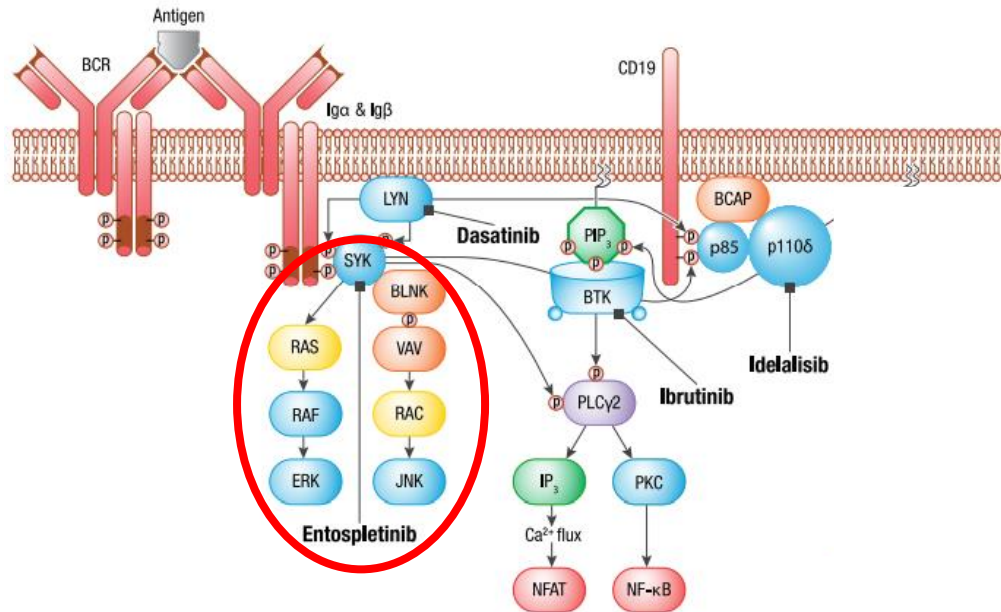


Figura 11: Sinalização do recetor das células B. Em destaque a inibição da tirosina cinase do baço pelo entospletinib e o seu impacto na restante cascata de sinalização. BCR – recetor das células B; BTK – tirosina cinase de Bruton; NF-κB – fator nuclear κB; PIP₃ – fosfatidilinositol-3-fosfato; IP₃ – inositol 3 fosfato; PLC_γ2 – fosfolipase C_γ2; LYN – proteína tirosina cinase LYN; PKC – proteína cinase C; NFAT - *Nuclear factor of activated T-cells*; Adaptado de (72).

O entospletinib é um inibidor da TCBA que demonstrou eficácia clínica e tolerabilidade aceitável em monoterapia num ensaio realizado em doentes com LLC R/R. Assim sendo, o entospletinib pode vir a ser uma opção para indivíduos com LLC R/R que não toleram ou que se tornam resistentes às terapias direcionadas a TCB e F3Cd (70,82).

Um ensaio clínico de fase Ib, que estudou comparativamente os regimes de tirabrutinib em monoterapia, tirabrutinib em associação com Id e a tirabrutinib com entospletinib, em pacientes com LLC que haviam sido previamente tratados, demonstrou que os pacientes tratados com esta última combinação obtiveram uma taxa de resposta global de 100% e apresentaram menor incidência de efeitos adversos (83).

1.9.6 Outros anticorpos monoclonais

Os antígenos CD19 e CD37 que são expressos na superfície das células LLC emergiram como novos alvos para imunoterapia. O mAc anti-CD19, MOR00208, quando usado em monoterapia, num ensaio clínico de fase I, demonstrou atividade promissora e bom perfil de segurança em indivíduos com prognóstico desfavorável e LLC R/R. Estão em curso outros estudos para avaliar a combinação de MOR00208 com lenalidomida em doentes com LLC (NCT02005289). Além disso, a combinação de outro mAc anti-CD19, inebilizumab (MEDI-551) com B, está a ser investigada comparativamente ao regime BR em indivíduos com LLC R/R num estudo randomizado de fase II (NCT01466153) (81).

O otlertuzumab, um mAc anti-CD37, quando utilizado em monoterapia em doentes sem TP, demonstrou atividade moderada, tendo uma TRG de 23%, e um perfil de segurança aceitável. Apesar dos resultados menos satisfatórios em monoterapia, a combinação de otlertuzumab com B foi investigada e demonstrou ser promissora, uma vez que a TRG é maior e a SLP mais longa comparativamente com a B isolada em pacientes com LLC R/R. No entanto, a incidência de neutropenia foi maior no grupo que recebeu terapia combinada, contudo, isso não se traduziu numa maior incidência de complicações infecciosas graves (81,84).

Recentemente, outro mAc anti-CD37, BI 836826, num estudo de fase I, demonstrou atividade promissora e tolerabilidade aceitável quando usado em monoterapia em indivíduos com LLC R/R, com uma TRG relativamente alta, cerca de 46%, sendo esta obtida em doentes com del17p ou mutação TP53 (81,84).

O ROR1 é outro antígeno da superfície celular expresso pelas células LLC, a sua ativação pode aumentar a proliferação de células da LLC e promover a migração destas em resposta a quimiocinas, este recentemente tornou-se alvo da imunoterapia. A combinação de cirmtuzumab, (um mAc humanizado direcionado contra ROR1) com Ib foi avaliada num estudo de fase I com doentes com LLC. A terapia foi bem tolerada, não ocorrendo interrupções por toxicidade, obteve uma TRG de 67% e RC após 16-48 semanas de tratamento. Atualmente, um estudo de fase II está a investigar cirmtuzumab com Ib e Ib isoladamente (NCT03088878) (81) .

1.9.7 Estudo de novas combinações

Dada a eficácia dos novos fármacos em monoterapia, a combinação desses novos agentes está a ser investigada em vários ensaios clínicos. Por causa do seu mecanismo de ação distinto, o V é combinado com diferentes inibidores da TCB devido ao seu efeito pró-apoptótico, além do mecanismo anti-proliferativo.

Os doentes receberam monoterapia com Ib durante três ciclos, após os quais o V foi adicionado na dose padrão. Cerca de 88% dos indivíduos tiveram RC e 61% apresentaram DRM indetetável, e o perfil de eventos adversos foi semelhante ao relatado com Ib e V separadamente.

Estão a ser desenvolvidos ensaios de fase III que comparam a combinação de Ib + Ob e V + Ib + Ob como primeira linha em doentes com LLC anteriormente não tratada e maiores de 70 anos (85).

1.9.8 Inibidores do *checkpoint*

A introdução de inibidores de *checkpoint*, principalmente mAbs direcionados contra o recetor da proteína de morte programada 1 (PD-1) (isto é, pembrolizumab e nivolumab) foi um avanço no tratamento de vários tipos de tumores sólidos. Ao bloquear o PD1, ocorre inibição da supressão das células T citotóxicas e ativam a atividade antitumoral mediada por células T (81,86).

O pembrolizumab e o nivolumab têm um papel estabelecido no tratamento do LH R/R e seu papel no tratamento de vários subtipos de LNH está a ser intensamente estudado, atualmente. Infelizmente, o pembrolizumab usado como agente único não mostrou atividade em doentes LLC R/R em estudos de fase II. Todavia, este demonstrase promissor em indivíduos com SR. Estes resultados foram obtidos após terapia prévia com Ib (86).

Estudos pré-clínicos mostraram sinergismo antitumoral entre inibidores do *checkpoint* e Ib. Num estudo de fase I/IIa, a combinação de Ib e nivolumab levou a TRG de 61% em pacientes com LLC R/R, mais concretamente em indivíduos com del17p ou del11q e TRG em doentes com SR. Ambos os pacientes com LLC R/R e SR receberam duas linhas anteriores de terapia (86).

VII Discussão

Nas últimas décadas a informação sobre a LLC sofreu grandes avanços e algumas mudanças no que toca às abordagens de diagnóstico e à terapêutica.

O diagnóstico da LLC muitas vezes é claro. Os exames padrão sugeridos, para além do exame físico, incluem hemograma completo, contagem das células da linhagem linfóide e a sua análise morfológica. Uma linfocitose persistente por 3 meses, associada a linfócitos maduros e caracteristicamente pequenos (com citoplasma escasso, um núcleo denso e sem nucléolos discerníveis) no SP e manchas de *Gumprecht*, no esfregaço sanguíneo são dos principais indicadores de LLC (3,20,22,53).

O perfil bioquímico do doente deverá ser tido em conta, de forma a avaliar o estado da sua função renal e hepática, detetar possíveis comorbilidades que poderão ter impacto no prognóstico e identificar possíveis complicações inerentes ao estadió da doença (25,26).

De forma complementar o diagnóstico e a distinguir a LLC de outros neoplasias hematológicas a imunofenotipagem é uma técnica a ser aplicada (44).

As células da LLC possuem um perfil imunofenotípico característico, comparativamente às células B. Estas expressam níveis baixos de imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), geralmente apenas uma cadeia é expressa (κ ou λ , nunca ambas) e baixos níveis dos antígenos CD22 e CD79b. Além destes marcadores co-expressam o antígeno CD5 das células T, bem como os antígenos de superfície das células B, CD19, CD20 e CD23, e ainda o antígeno FMC7. A imunofenotipagem por CF permitirá também o diagnóstico diferencial, através da análise de marcadores específicos, excluindo qualquer outro tipo de patologia, como resumido na tabela 2 (3,44,87).

Apesar de não serem necessários para o diagnóstico da LLC poderão realizar-se estudos histológicos, como o aspirado e a biópsia da MO, para esclarecer citopenias existentes e identificar o tipo de infiltração medular, que reflete a carga tumoral e fornece informação prognóstica. A biópsia dos gânglios linfáticos deve realizar-se em caso de suspeita de SR (1,33).

Poderão realizar-se estudos imagiológicos, de forma a perceber a extensão do tumor e se existem metástases. Estes, também são úteis para identificar as adenopatias, esplenomegalia e hepatomegalia, características desta doença, embora estas sejam facilmente detetadas no exame físico.

Estudos citogenéticos como o FISH e o perfil de expressão génica têm sido cada vez mais utilizados. Estes, permitem detetar anomalias cromossómicas e estratificar o risco e prognóstico da doença. Potencialmente, este tipo de informação pode possibilitar o ajuste da terapêutica a cada doente, individualmente, com base nas características genéticas da sua doença (20,22).

Com o conhecimento emergente e o aparecimento de técnicas, como a FISH e a NGS, que permitiram o estudo citogenético e a deteção de anomalias cromossómicas, foi possível perceber a heterogeneidade desta patologia. Este tipo de informação é importante, pois possibilita a estratificação de risco e o estabelecimento de novos marcadores de prognóstico, tais como o estado mutacional do gene RVCP das Igs, as alterações genéticas (del17p, del11q, del13q14 e trissomia 12) e a expressão de CD38, bem como de ZAP-70 (42,48).

Com base nestes marcadores prognóstico foram desenvolvidos vários sistemas e índices que nos permitem dividir os doentes em vários estadios, sendo que estes refletem a extensão da doença. Pacientes que se encontrem no estadio inicial e que não apresentem sintomas da doença não apresentam critério para iniciar terapêutica, ao contrário dos doentes que se encontram num estadio mais avançado. Entendendo melhor a fisiopatologia e as alterações que estão na génese da LLC conseguiu-se entender que a necessidade de novas vertentes terapêuticas é cada vez maior, de forma a tratar a doença de um modo mais eficaz, efetivo e eficiente. A presença de del17p, as comorbilidades do doente e a sua idade são fatores importantes a ter em conta na escolha da terapêutica (1,15,23,43,56,88).

Segundo a literatura, os regimes QIT utilizando agentes alquilantes, como o CI, foram utilizados durante décadas como *gold standard*, apesar da sua baixa toxicidade este apresentava reduzida taxa de remissão completa e efeitos secundários significativos. O tratamento com F combinada com CI demonstra taxa de resposta superior, maior toxicidade e apenas é eficaz em pacientes sem del17p (22,29,53).

Após diversos estudos surgiram outras classes de fármacos para o tratamento da LLC, como mAcS e os moduladores da sinalização dos RCB. Estes fármacos são mais específicos e permitem adequar a terapêutica ao estadio, idade e comorbilidades de cada doente (56,63,78).

Foram estudados vários regimes combinando novos fármacos, surgindo então os regimes QIT. A combinação FCiR demonstrou elevada TRG e RC, contudo uma maior nefrotoxicidade, por isso este regime é indicado em doentes mais jovens e sem comorbilidades significativas. A BR foi estudada em comparação à FCiR, no entanto esta demonstrou-se menos ativa, por isso o regime FCiR continua a ser terapêutica *standard* na LLC (22,56,66).

Mais tarde, surgiram outros mAcS, como o AI e o Of. Os estudos dos regimes QIT com AI revelaram uma elevada toxicidade quando utilizado em doentes sem TP. No entanto este demonstrou-se promissor na LLC R/R. Por outro lado, os regimes com Of e CI revelaram um aumento da SLD e uma diminuição dos efeitos tóxicos do CI isolado, podendo este ser considerado uma opção terapêutica viável (22,29,53,89).

Estudos genéticos e funcionais indicam que o RCB é um elemento importante no desenvolvimento da LLC, portanto os fármacos inibidores do RCB são bastante benéficos no tratamento desta patologia (10,57,77).

Mais tarde, surgiram fármacos como o Ib, que demonstra eficácia em monoterapia, quer em doentes previamente tratados quer em doentes que não foram submetidos a qualquer tipo de tratamento. Este, obteve elevadas TRG em todos os grupos, inclusive naqueles que apresentam marcadores de mau prognóstico (67,70,77).

Doentes com mau prognóstico beneficiam igualmente do tratamento com Id em monoterapia ou em combinação com R (22,29,53).

Muito recentemente foi aprovado um novo agente, o acalabrutinib, um inibidor da TCB que apresenta altas TR e uma baixa incidência de efeitos adversos. Esta é uma hipótese de tratamento válida em doentes de elevado risco e na LLC R/R (61,69).

Para os doentes que apresentem recidivas após diversas linhas de tratamento, o transplante das CEH é uma hipótese a ser considerada, no entanto é necessária avaliação do benefício-risco (57,81).

A pesquisa por novos agentes é incessante, sendo que estão a ser estudados outros fármacos mais específicos de forma a contornar algumas resistências e efeitos adversos das terapêuticas atualmente aprovadas (3).

Os inibidores da TCB de nova geração mostram-se uma mais valia, pois contornam o problema da resistência clínica e têm demonstrado resultados satisfatórios em várias neoplasias das células B, destacando-se o ARQ 531 que se mostra promissor nos casos em que ocorre resistência a um dos agentes mais utilizados atualmente, o Ib, especialmente nos casos em que ocorre SR (61,78,79).

O umbralisib, um inibidor F3C mais seletivo, está atualmente a ser estudado e tem demonstrado menos efeitos adversos autoimunes comparativamente aos restantes fármacos desta classe, atualmente aprovados (61,80).

No que concerne à LLC R/R a combinação de ublituximab e Ib resulta numa TRG superior relativamente ao Ib isolado, sendo este esquema terapêutico promissor (80).

O esquema com tirabrutinib com entospletinib também tem vindo a ser estudado, esta combinação de um inibidor da TCB e de um inibidor da TCBA revela resultados de 100% de remissão em doentes submetidos a TP (70,82).

Muitos outros agentes estão a ser estudados, no entanto, muitos dos ensaios clínicos ainda se encontram em fases iniciais, sendo necessário um maior acompanhamento (49,70).

VIII Conclusões

A LLC enquadra-se nas neoplasias hematológicas linfo proliferativas crônicas. A análise imunofenotípica e a análise dos genes das Igs revelaram que as células da LLC têm origem em células B maduras.

Na LLC ocorre uma desregulação do balanço entre a proliferação e a morte celular, havendo então um aumento do número de linfócitos em circulação. Esta é uma doença muito heterogénea, o que desencadeia o aparecimento de novos alvos terapêuticos e consequentemente novas terapias e regimes.

A taxa de incidência da LLC é superior em indivíduos com mais de 70 anos e do sexo masculino, sendo que predomina a raça caucasiana, quando comparada com as populações asiáticas e de raça negra.

Atualmente, não existe evidência que correlacione o aparecimento da LLC a fatores de risco comuns a outras neoplasias. No entanto, a exposição a herbicidas e a hereditariedade poderão estar associados a um risco aumentado de desenvolvimento desta patologia.

Muitos dos doentes apresentam-se assintomáticos no momento do diagnóstico, sendo a LLC apenas descoberta aquando da realização de análises de rotina.

Para além do hemograma é necessário realizar uma análise do esfregaço sanguíneo, pois as células LLC apresentam uma morfologia característica. O diagnóstico da LLC deve ser feito também recorrendo a imunofenotipagem, por técnicas como a CF, de modo a caracterizar as células presentes, mas também de forma a realizar o diagnóstico diferencial, que permitirá distinguir a LLC de outras patologias relacionadas com as células B e T.

É importante o uso de fatores de prognóstico de forma a estratificar o risco. Assim, é possível tomar a decisão de iniciar a terapêutica e ajustar os regimes disponíveis ao doente, bem como fazer um melhor acompanhamento da evolução desta patologia.

Os recentes avanços na terapêutica da LLC, permitem oferecer aos doentes uma vasta opção terapêutica, com agentes terapêuticos cada vez mais específicos e que respondem às necessidades de cada doente.

Segundo as *guidelines* terapêuticas, o tratamento de primeira linha para doentes com idade igual ou superior a 65 anos e sem del17p ou mutação TP53 passa por regimes QIT como Ob+Cl, Of+Cl ou até mesmo apenas imunoterapia com Ib. Doentes mais jovens (<65 anos), fisicamente bem e sem del179 ou mutação TP53 deverão ser tratados preferencialmente com FCiR. No entanto, outras combinações baseadas em análogos das purinas como, FR, BR podem ser alternativas.

Doentes sem comorbilidades, com idade igual ou superior a 65 anos e sem del17p ou mutação TP53 deverão ser tratados com BR ou Ob+R, uma vez que, o regime FCiR está associado a um maior risco de infeção neste grupo.

Casos os doentes apresentem del17p ou mutação TP53 o tratamento deverá ser iniciado com Ib.

No caso de doença R/R, as *guidelines* preconizam a utilização de fármacos como o Ib, V ou Id. Mais recentemente foi aprovado o acalabrutinib que demonstra eficácia neste grupo de doentes. Se justificável o tratamento poderá passar pelo transplante de CEH.

IX Perspetivas futuras

Compreender as características e a natureza da doença é essencial para o planeamento terapêutico a aplicar, de forma a minimizar sintomas ou a retardar a sua progressão, para permitir ao doente um tempo de sobrevida superior.

Ao longo de várias décadas foram realizados múltiplos estudos e com o contributo do desenvolvimento tecnológico, compreendeu-se melhor a fisiopatologia desta doença, as células que estão na sua génese, bem como os seus principais biomarcadores. Assim sendo, é possível definir quais os principais alvos terapêuticos. Conhecendo os alvos, é possível utilizar fármacos direcionados a estes, tanto aplicando fármacos já conhecidos e que sejam aptos para serem utilizados neste campo, bem como investigando marcadores que ainda não tenham nenhuma terapêutica associada.

Poderá apostar-se em terapêuticas cada vez mais direcionadas, como os anticorpos dirigidos apenas às células B neoplásicas, que permitam a paragem do ciclo celular e a indução da apoptose.

Uma vez que o RCB é de extrema importância no desenvolvimento desta doença, a evolução da terapêutica poderá passar por uma compreensão ainda mais profunda dos mecanismos envolvidos nesta cascata de sinalização, de forma a promover a investigação de agentes terapêuticos que atuem neste contexto.

Embora possa vir a acarretar maiores custos, a aplicação de técnicas como a NSG ou o FISH poderão ser vantajosas aquando da realização do diagnóstico uma vez que, ao conhecermos as alterações cromossómicas e as mutações que lhe estão subjacentes pode-se não só estabelecer um prognóstico, mas também escolher um regime terapêutico mais adequado, o que resultará numa melhor taxa de resposta.

Uma vez que a LLC incide sobretudo em doentes mais idosos, logo com mais probabilidade de possuírem comorbilidades significativas, o futuro deveria passar pela investigação de agentes com menor toxicidade.

De facto, foram abordadas algumas das inovações farmacológicas ao longo desta monografia, com respostas clínicas promissoras. Estes ensaios clínicos permitem confirmar a segurança e eficácia das novas terapêuticas, aumentando cada vez mais as opções disponíveis para o tratamento de doentes com LLC.

X Referências Bibliográficas

1. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391(10129):1524–37.
2. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*. 2007;110(2):695–708.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1266–87.
4. Ghamlouch H, Nguyen-Khac F, Bernard OA. Chronic lymphocytic leukaemia genomics and the precision medicine era. *Br J Haematol*. 2017;178(6):852–70.
5. Proverb G. B Cell Development, Activation and Effector Functions. *Primer to the Immune Response*. 2014. 111–142 p.
6. ten Hacken E, Gounari M, Ghia P, Burger JA. The importance of B cell receptor isotypes and stereotypes in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2019;33(2):287–98.
7. Seifert M, Sellmann L, Bloehdorn J, Wein F, Stilgenbauer S, Dürig J, et al. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*. 2012;209(12):2183–98.
8. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton’s tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17(1):1–23.
9. Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol*. 2013;34(12):592–601.
10. Zhang S, J. Kipps T. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia Suping- NIH Public Access. *Annu Rev Pathol*. 2014;9(10):103–18.
11. Rossi D, Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer*. 2016;114(8):849–54.
12. Guièze R, Wu CJ. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(4):445–53.

13. Maleki Y, Alahbakhshi Z, Heidari Z, Moradi MT, Rahimi Z, Yari K, et al. NOTCH1, SF3B1, MDM2 and MYD88 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Lett.* 2019;17(4):4016–23.
14. Kikushige Y. Pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia and human B1 cell development. *Int J Hematol.* 2019;(0123456789).
15. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2017;92(9):946–65.
16. Jeon YW, Cho SG. Chronic lymphocytic leukemia: A clinical review including Korean cohorts. *Korean J Intern Med.* 2016;31(3):433–43.
17. Borges FC, Gomes M. Leucemia Linfocítica Crónica: um estudo clínico-epidemiológico de mundo real. XXV Jornadas. Lisboa. 2018
18. Wiernik PH, Dutcher JP, Gertz MA. Neoplastic diseases of the blood. *Neoplast Dis Blood.* 2018;VII:1–1338.
19. Scheffold A, Stilgenbauer S. Revolution of Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy: the Chemo-Free Treatment Paradigm. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(2).
20. Milne K, Sturrock B, Chevassut T. Chronic Lymphocytic Leukaemia in 2020: the Future Has Arrived. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(4):1–9.
21. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(C11).
22. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745–60.
23. Jakšić B, Pejša V, Ostojić-Kolonić S, Kardum-Skelin I, Bašić-Kinda S, Coha B, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Krohem B-CLL 2017. *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):190–215.
24. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control.* 2012;19(1):18–25.
25. Hus I, Roliński J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic Leukemia. *Wspolczesna Onkol.* 2015;19(5):361–7.

26. Basabaeen AA, Abdelgader EA, Babekir EA, Eltayeb NH, Altayeb OA, Fadul EA, et al. Clinical presentation and hematological profile among young and old chronic lymphocytic leukemia patients in Sudan. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):12–7.
27. De Back TR, Kater AP, Tonino SH. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(8):613–24.
28. Tsang M, Parikh SA. A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(1):29–38.
29. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(August):vi50–4.
30. Al-Riyami N, Al-Farsi K, Al-Amrani K, Al-Harrasi S, Al-Huneini M, Al-Kindi S. Biclonal gammopathy in chronic lymphocytic leukemia: Case report and review of the literature. *Oman Med J*. 2015;30(3):217–8.
31. Muhsin Mohammad. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [Internet]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/199313-overview>
32. Ghia P, Ferreri AM, Galigaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(3):234–46.
33. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. Differential diagnosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(3):367–84.
34. Review C, Library C, Rai T, Search L, Library C. Chronic Lymphocytic Leukemia A Clinical Review. 2015;312(21):2265–76.
35. Dragović Ivančević T, Kurtović NK, Knežević V, Bogdanović A, Mihaljević B, Božić B, et al. The role of immunophenotyping in differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. *Srp Arh Celok Lek*. 2014;142(3–4):197–203.
36. Hallek M. Pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: Exciting times. *Oncol Res Treat*. 2016;39(1–2):8.
37. Del Giudice I, Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, Cavalli M, De Novi LA, et al. Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia: A New

- Goal? *Front Oncol.* 2019;9(August):1–15.
38. Rigolin GM, Saccenti E, Bassi C, Lupini L, Quaglia FM, Cavallari M, et al. Extensive next-generation sequencing analysis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: Clinical and biological correlations. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):1–9.
 39. Méhes G. Chromosome Abnormalities with Prognostic Impact in B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. 2005;11(4):205–10.
 40. Rhodes JM, Mato AR. PET/Computed Tomography in Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation. *PET Clin.* 2019;14(3):405–10.
 41. Chronic Lymphocytic Leukemia Early Detection , Diagnosis , and Staging Can Chronic Lymphocytic Leukemia Be Found Early ? Signs and Symptoms of Chronic Myeloid Leukemia. :1–13.
 42. Nabhan C, Raca G, Lynn Wang Y. Predicting prognosis in chronic lymphocytic leukemia in the contemporary era. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):965–74.
 43. Cohen JA, Bomben R, Pozzo F, Tissino E, Härzschel A, Hartmann TN, et al. An updated perspective on current prognostic and predictive biomarkers in chronic lymphocytic leukemia in the context of chemoimmunotherapy and novel targeted therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):1–17.
 44. Yoshino T, Tanaka T, Sato Y. Differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and other indolent lymphomas, including mantle cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2020;60(2):2–5.
 45. Mato AR, Barrientos JC, Ghosh N, Pagel JM, Brander DM, Gutierrez M, et al. Prognostic Testing and Treatment Patterns in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Targeted Therapies: Results From the informCLL Registry. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2020;20(3):174-183.e3.
 46. Rossi D, Gerber B, Stüssi G. Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1548–60.
 47. Mina A, Sandoval Sus J, Sleiman E, Pinilla-Ibarz J, Awan FT, Kharfan-Dabaja MA. Using prognostic models in CLL to personalize approach to clinical care:

- Are we there yet? *Blood Rev.* 2018;32(2):159–66.
48. International T. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779–90.
 49. Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current Perspectives on Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2020;(40):1–10.
 50. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:169–82.
 51. Strati P, Jain N, O'Brien S. Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(5):651–64.
 52. Jamroziak K, Puła B, Walewski J. Current Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(1).
 53. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(1):12–20.
 54. Wołowiec D, Szymczyk A, Potoczek S, Krochmalczyk D, Zawirska D, Piotrowska M, et al. Safety and Efficacy of Bendamustine Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Polish Lymphoma Research Group Real-Life Analysis. *Chemotherapy.* 2019;64(3):155–62.
 55. Wendtner CM, Gregor M. Current perspectives on the role of chemotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(2):300–10.
 56. Eichhorst B, Cramer P, Hallek M. Initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2016;43(2):241–50.
 57. Gomes LC, Ferrão ALM, Evangelista FCG, de Almeida TD, Barbosa RC, Carvalho M das G, et al. Advances in chronic lymphocytic leukemia pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2018;97(July 2017):349–58.
 58. Said R, Tsimberidou AM. Obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and other B-cell lymphoproliferative disorders. *Expert*

- Opin Biol Ther. 2017;17(11):1463–70.
59. O'Reilly A, Murphy J, Rawe S, Garvey M. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review of Front-line Treatment Options, With a Focus on Elderly CLL Patients. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2018;18(4):249–56.
 60. Frustaci AM, Tedeschi A, Deodato M, Zamprognà G, Cairoli R, Montillo M. Duvelisib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;00(00):1–11.
 61. Iovino L, Shadman M. Novel Therapies in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rapidly Changing Landscape. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(4).
 62. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(10):1011–9.
 63. Eichhorst B, Hallek M, Goede V. Management of unfit elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Intern Med.* 2018;58:7–13.
 64. Shanafelt TD, Wang X V., Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432–43.
 65. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. *Cancer.* 2019;125(9):1432–40.
 66. Innocenti I, Autore F, Pasquale R, Morelli F, Efremov DG, Laurenti L. Treatment approach for elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(12):1069–76.
 67. Jain N, Thompson P, Ferrajoli A, Nabhan C, Mato AR, O'Brien S. Approaches to Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy in the Era of New Agents: The Conundrum of Many Options. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2018;(38):580–91.
 68. Eyre TA, Lamanna N, Roeker LE, Ujjani CS, Hill BT, Barr PM, et al. Comparative analysis of targeted novel therapies in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Haematologica.* 2020;haematol.2019.241539.
 69. Isaac K, Mato AR. Acalabrutinib and its therapeutic potential in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: A short review on emerging data. *Cancer Manag*

- Res. 2020;12:2079–85.
70. Farooqui AA, Ashraf A, Farooq T Bin, Anjum A, Rehman S ur, Akbar A, et al. Novel Targeted Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia in Elderly Patients: A Systematic Review. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2020;
 71. Vitale C, Ferrajoli A. Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(1):43–51.
 72. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(2):137–46.
 73. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood Rev.* 2018;32(5):387–99.
 74. Tadmor T, Welslau M, Hus I. A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(1):57–70.
 75. Molica S, Polliack A. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with chronic lymphocytic leukemia in the current era of targeted therapy. *Leuk Res* 2016;50:31–6.
 76. Cheson BD, Heitner Enschede S, Cerri E, Desai M, Potluri J, Lamanna N, et al. Tumor Lysis Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia with Novel Targeted Agents. *Oncologist.* 2017;22(11):1283–91.
 77. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol.* 2016;91(3):330–40.
 78. Thompson PA, Burger JA. Bruton’s tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(1):31–42.
 79. Molica S, Gianfelici V, Levato L. Emerging bruton tyrosine kinase inhibitors for chronic lymphocytic leukaemia: one step ahead ibrutinib. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020;25(1):25–35.
 80. Lunning M, Vose J, Nastoupil L, Fowler N, Burger JA, Wierda WG, et al.

- Ublituximab and umbralisib in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Vol. 134, *Blood*. 2019. 1811–1820 p.
81. Hus I, Salomon-Perzyński A, Robak T. The up-to-date role of biologics for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;0(0):1.
 82. Awan FT, Thirman MJ, Patel-Donnelly D, Assouline S, Rao A V., Ye W, et al. Entospletinib monotherapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia previously treated with B-cell receptor inhibitors: results of a phase 2 study. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(8):1972–7.
 83. Sharman J, Di Paolo J. Targeting B-cell receptor signaling kinases in chronic lymphocytic leukemia: the promise of entospletinib. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(3):157–70.
 84. Jeon YW, Cho SG. Chronic lymphocytic leukemia: A clinical review including Korean cohorts. *Korean J Intern Med*. 2016;31(3):433–43.
 85. Fürstenau M, Hallek M, Eichhorst B. Sequential and combination treatments with novel agents in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(11):2144–54.
 86. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(10).
 87. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(August 2003):vi50–4.
 88. González-Herrero I, Rodríguez-Hernández G, Luengas-Martínez A, Isidro-Hernández M, Jiménez R, García-Cenador MB, et al. The making of leukemia. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1–15.
 89. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018;182(3):344–59.

XI Anexos

Tabela 7: Regimes terapêuticos e posologias atualmente utilizadas no tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica. Adaptado de (43,54,75).

| Regimes | Posologia |
|---|--|
| FCR Fludarabina Ciclofosfamida Rituximab | Rituximab 375 mg/m ² IV, dia 1 (ciclo 1); 500 mg/m ² IV, dia 1 (ciclos 2-6) Ciclofosfamida 250 mg/m ² IV, dias 1-3 Fludarabina 25 mg/m ² IV por dias 1-3 Repete a cada 28 dias |
| FR Fludarabina Rituximab | Rituximab 375 mg/m ² IV, dia 1 e 4 (ciclo 1); 500 mg/m ² IV, dia 1 (ciclos 2-6) Fludarabina 25 mg/m ² IV por dias 1-5 Repete a cada 28 dias |
| PCR Pentostatina Ciclofosfamida Rituximab | Rituximab 375 mg/m ² IV, dia 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² IV, dia 1 Pentostatina 4 mg/m ² IV, dia 1 Repete a cada 21 dias |
| BR Bendamustina Rituximab | Rituximab 375 mg/m ² IV, dia 1 (ciclo 1); 500 mg/m ² IV, dia 1 (ciclos 1-6) Bendamustina 70 mg/m ² , dias 1-2 (ciclo 1-6) |
| Alemtuzumab | 3 mg IV, dia 1 10 mg IV, dia 2 30 mg IV, dias 3-5 Manutenção: 3 vezes por semana, durante 12 semanas |
| Clorambucil | 40 mg/m ² PO, dia 1; repete a cada 28 dias (máximo 12 ciclos) ou 0,3 mg/kg, dias 1-5; repete a cada 28 dias ou 0,1 mg/kg PO diariamente; repete a cada 28 |
| Clorambucil + obinutuzumab | Ciclo 1: Obinutuzumab 100 mg IV + clorambucil 0,5 mg/kg PO, dia 1 Obinutuzumab 900 mg IV, dia 2 Obinutuzumab 1000 mg IV, dia 8 Obinutuzumab 1000 mg IV + clorambucil 0,5 mg/kg PO, dia 15 Ciclos 2-6: Obinutuzumab 1000 mg IV + clorambucil 0,5 mg/kg PO, dia 1 Clorambucil 0,5 mg/kg PO, dia 15 Repete a cada 28 dias |
| Ibrutinib | 420 mg PO por dia |
| Idelalisib | 150 mg PO por dia |
| Duvelisib | 25 mg PO por dia |
| Acalabrutinib | 100 mg PO por dia |

Tabela 8: Regime terapêuticos propostos pela *National Comprehensive Cancer Network*.

Retirado de (43,75)

| Regimes alternativos | Primeira linha | Terapia LLC refratária/recidiva |
|--|--|--|
| Doentes com comorbilidades significativas ou > 65 anos | <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustina + mAc Anti-CD20 • Clorambucil + obinutuzumab • Elevada dose de MP + rituximab • Ibrutinib + Obinutuzumab • Clorambucil • Rituximab | <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab + rituximab • Clorambucil + rituximab • Reduzir a dose de FCR • MP + rituximab • Idelalisib • Lenalidomida + rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab • Reduzir a dose de PCR • Aumento da dose de rituximab • Bendamustina, rituximab com ou sem ibrutinib ou idelalisib |
| Doentes < 65 anos e sem comorbilidades significativas | <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustina + mAc Anti-CD20 • FCR • FR • MP + rituximab • Ibrutinib + rituximab • PCR | <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab + rituximab • Bendamustina+ rituximab • FC + Ofatumumab • FCR • MP + rituximab • Idelalisib • Lenalidomida + rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab • Venetoclax • Bendamustina, rituximab + ibrutinib • Bendamustina, rituximab + idelalisib |

mAc- anticorpo monoclonal; MP – metilprednisolona; FCR – Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab; FR – Fludarabina + rituximab; PCR – Pentostatina, ciclofosfamida e rituximab.