



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Protocolo de Tratamento de Leucemia Linfocítica Crônica

Versão eletrônica atualizada em
Novembro - 2008

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

I. Este protocolo envolve: quimioterapia

II. Tempo de permanência hospitalar previsto:

III. Introdução: A abordagem inicial ao paciente com LLC demanda atualmente uma estratificação de risco para os casos diagnosticados recentemente, respeito às recomendações de “supportive care”, atenção à qualidade de vida, e consideração da idade e comorbidades.

IV. Critérios de Inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de LLC ($\geq 5.000/\text{mm}^3$ linfócitos circulantes e com imunofenotipagem compatível)

IV. Critérios de Exclusão:

- Linfocitose monoclonal benigna ($< 5.000/\text{mm}^3$ linfócitos circulantes)

VI. Critérios para admissão hospitalar:

- Assinatura do termo de consentimento
- Avaliação pela equipe multidisciplinar (médicos, enfermagem, nutrição, farmacêutica, fisioterapia e psicologia)

VII. História:

- Sexo
- Idade
- Presença de sintomas B
- Quimioterapias prévias com datas e protocolos utilizados e complicações
- Radioterapias prévias com datas, campos, doses e complicações
- Evolução da doença de base até o momento: resposta terapêutica (completa, parcial, refratariedade, progressão de doença) e status de quimio e radiosensibilidade quando possível

VIII. Exame Físico

- Peso, altura, superfície corpórea
- Performance status e/ou ECOG
- Exame da cavidade oral
- Palpação de linfonodos
- Exame de pele e fâneros, incluindo genitais, cavidade anal e região interdigital
- Propedêutica cardíaca, pulmonar, abdominal, neurológica

IX. Serviços Diagnósticos, Indicações e Frequências

- Exames sistemáticos admissionais:
 - Hemograma com reticulócitos
 - CT tórax, abdome e pelve
 - Imunofenotipagem do sangue periférico (painel proliferativo)
 - ZAP 70 de sangue periférico
 - Status mutacional de IgH (PCR) no sangue
 - FISH (painel de LLC) de sangue periférico
 - COOMBS direto e indireto
 - Eletroforese de proteínas no soro
 - Dosagem de imunoglobulinas
 - DHL
 - Bilirrubinas
 - Haptoglobina
 - Beta-2 microglobulina

- Exames a serem solicitados em situações especiais ou a critério médico:
 - Mielograma
 - Biópsia de medula óssea
 - Biópsia de linfonodo

X. Diagnóstico principal (CID/RG) e estadiamento

Rai

Baixo (0): Linfocitose no sangue e medula

Intermediário

(I): Linfocitose e linfadenopatia

(II): Linfocitose e esplenomegalia ou hepatomegalia

Alto

(III) Linfocitose e anemia (hemoglobina < 11 g/dL)

(IV) Linfocitose e trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³)

Binet

A: Linfocitose no sangue e medula e < 3 áreas linfóides acometidas *

B: Linfocitose no sangue e medula e ≥ 3 áreas linfóides acometidas *

C: Linfocitose no sangue e medula, com anemia (hemoglobina < 10 g/dL) e trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³)

* são 5 as áreas linfóides avaliáveis (cervical, inguinal, axilar, hepatomegalia e esplenomegalia). Não importa se há uni ou bilateralidade, o que conta é a região acometida. Um estudo recente mostrou que a avaliação tomográfica tem

utilidade para designar as áreas linfóides acometidas de modo mais sensível e precoce do que a palpação clínica.

XI. Diagnósticos associados (CID)

- Atenção para possíveis anormalidades associadas:
 - Anemia/trombocitopenia autoimune
 - Hipogamaglobulinemia
 - Infecção bacteriana
 - Aplasia pura de série vermelha
- Pacientes idosos, atenção para co-morbidades:
 - Diabetes
 - Hipertensão arterial
 - Cardiopatia
 - Nefropatia

XII. Condutas ou Protocolos

Até que haja indicação precisa, os pacientes devem permanecer em observação clínica apenas (“watch and wait”).

Indicações para tratamento:

- Insuficiência medular progressiva ou piora da anemia/trombocitopenia
- Linfadenopatia progressiva (>10 cm)
- Esplenomegalia progressiva maciça (>6 cm)
- Linfocitose progressiva (aumento em >50% em 2 meses)
- Tempo de duplicação linfocitária <6 meses
- Sintomas sistêmicos (descartar infecção)
- Perda ponderal >10% nos últimos 6 meses
- Febre >38°C por ≥ 2 semanas
- Fadiga extrema
- Sudorese noturna
- Citopenias autoimunes

Esquema de tratamento adaptado do Educational Book (ASH 2007):

Opções para pacientes cuja expectativa de vida é ≤ 2 anos:

- clorambucil 0,25 mg/Kg/dia por 5 dias em ciclos mensais.
- Tratamentos alternativos ou posteriores: rituximab (375 mg/m² por semana, por 4 semanas), fludarabina (25 mg/m²/dia por 5 dias cada 4 semanas por 6 ciclos), supportive care.

Opção para pacientes cuja expectativa de vida é > 2 anos com Anemia Hemolítica Autoimune:

- combinação de corticóide, rituximab e alquilante (evitar análogos de purina pelo risco de agravamento do quadro autoimune). Proposta: R-CVP (rituximab 375 mg/m² D1, ciclofosfamida 750 mg/m² D1, vincristina 1,4 mg/m² D1 [máximo de 2 mg], prednisona 1 a 1,5 mg/Kg/dia iniciada em D1 e mantida por 30 dias para posterior desmame).
- Tratamentos alternativos ou posteriores: se houve resolução da AHAI, o paciente pode ser enquadrado nas outras condições do organograma.

Opção para pacientes cuja expectativa de vida é > 2 anos sem Anemia Hemolítica Autoimune e sem deleção de 17 no FISH e idade < 70 anos:

- FCR (ciclos a cada 5 semanas com rituximab 375 mg/m² D0, Fludarabine 25 mg/m² D1 a D3, ciclofosfamida 250 mg/m² D1 a D3, total de 6 ciclos). Nos ciclos 2 a 6, rituximab passa a ser dado a 500 mg/m² no D1. Utilização de G-CSF é recomendável.
- Tratamentos alternativos ou posteriores: CFAR (ciclofosfamida 250 mg/m² D3 a D5, fludarabina 25 mg/m² D3 a D5, alemtuzumab 30 mg D1, D3 e D5) e rituximab (375 mg/m² D2), FCR (repetição da primeira linha é possível para aqueles que tiveram excelentes e duradouras respostas). Utilização de G-CSF é recomendável.
- Considerar transplante alogênico com condicionamento atenuado para pacientes jovens, com falha ao tratamento de 1ª linha, ou com recaída precoce (< 12 meses) e com fatores de mau prognóstico

Opção para pacientes cuja expectativa de vida é > 2 anos sem Anemia Hemolítica Autoimune e sem deleção de 17 no FISH e idade ≥ 70 anos:

- FCR (ciclos a cada 5 semanas com rituximab 375 mg/m² D0, Fludarabine 25 mg/m² D1 a D3, ciclofosfamida 250 mg/m² D1 a D3, total de 6 ciclos). Nos ciclos 2 a 6, rituximab passa a ser dado a 500 mg/m² no D1. Utilização de G-CSF é recomendável.
- Tratamentos alternativos ou posteriores: FCR (repetição da primeira linha é possível para aqueles que tiveram excelentes e duradouras respostas), R-CVP (rituximab 375 mg/m² D1, ciclofosfamida 750 mg/m² D1, vincristina 1,4 mg/m² D1 [máximo de 2 mg], prednisona 80 mg/m² D1 a D5), clorambucil (0,25 mg/Kg/dia por 5 dias em ciclos mensais). Utilização de G-CSF é recomendável se uso de fludarabina.

Opção para pacientes cuja expectativa de vida é > 2 anos sem Anemia Hemolítica Autoimune e com deleção de 17 no FISH e idade < 70 anos:

- Doença classicamente resistente a alquilantes e análogo de purinas e de comportamento agressivo (tempo curto para progressão de 8-9 meses). Há dados suficientes na literatura para indicar 1ª linha com alemtuzumab em monoterapia 30 mg SC 3x/semana por 12 a 18 semanas (na primeira semana, as 2 primeiras doses são, respectivamente, de 3 e 10 mg).
- Considerar transplante alogênico com condicionamento atenuado como tratamento de consolidação o mais rapidamente possível

3. Hidratação

- 2-3 L/m²/dia
- Alopurinol 300 mg/dia

4. Protocolo anti-hemético

6. Protocolo anti-infeccioso

- Para pacientes em uso de análogo de purinas ou alemtuzumab:
 - Bactrim F: 1 cp VO 12/12h 2ª, 4ª, 6ª.
 - Valaciclovir: 500mg 1 cp VO 1x/dia
 - Levofloxacina: 400 mg 1 cp VO 1x/dia até resolução da neutropenia ou troca do antibiótico
- Para pacientes em uso de R-CVP:
 - Levofloxacina: 400 mg 1 cp VO 1x/dia até resolução da neutropenia ou troca do antibiótico
- Para pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções de repetição:
 - Gamaglobulinas 500 mg/Kg cada 3-4 semanas
- Vacinação a cada 5 anos contra influenza, pneumococo e hemófilos.

XIII. Acompanhamento conjunto/Interconsultas:

IX. Monitorizações

Para pacientes em uso de alemtuzumab, monitorizar antigenemia-CMV semanalmente.

Para pacientes em uso de análogo de purinas e/ou alemtuzumab, incluir no diagnóstico diferencial dos quadros infecciosos: aspergilose, candidemia, pneumocistose, listeriose, legionelose, criptococose, nocardiose e micobacterioses

XIV. Acompanhamento

Vigilância oncológica apropriada para a idade (mama, próstata, cólon), e aconselhamento anti-tabagismo se for o caso

Vigilância dermatológica anual (risco de câncer cutâneo não-melanomatoso)

Realizar hemograma de parentes de primeiro grau (risco maior de LLC)

XV. Critérios para serviços multidisciplinares especiais

Intervenção	Tipo	Indicação	Duração

XVI. Critérios de alta hospitalar

XVII. Critérios de admissão e alta da CTI

XVIII. Educação do paciente – recomendações antes durante e após o tratamento

XIX: Instruções ao paciente pós alta

XX: Abreviaturas explicativas usadas

XXI: Anexos/Tabelas, etc.

ECOG/Performance Status

IPI

PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS

XXII: Referências bibliográficas

Educational Book – ASH 2007

Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Maura Brugiatelli et al. *Haematologica*. 2006; 91:1662-1673.

Current guidelines in defining therapeutic strategies. Alessandra Ferrajoli and Michael Keating. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2004; 18:881– 893.

Clinical staging and prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. Kanti R. Rai et al. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2004;18:795– 805.

Current Approach to Diagnosis and Management of Chronic Lymphocytic Leukemia. Shanafelt Tait et al. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:388-398.

Novel agents and strategies for treatment of *p53*-defective chronic lymphocytic leukemia. Michael R. Grever et al. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2007; 20:545-556.