

**Ghid de diagnostic
și tratament în leucemia
limfocitară cronică / limfomul
cu celulă mică**

Prezentul ghid a fost elaborat în conformitate cu recomandările Societăților
de Oncologie Europeană (ESMO) și Nord-Americană (NCCN).

Cuprins

I. Definire, incidență și epidemiologie	5
II. Diagnostic	6
III. Stadializare și încadrare pe grupe de risc	8
IV. Tratament.....	10
V. Evaluarea răspunsului terapeutic.....	20
VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire.....	22
VII. Bibliografie selectivă.....	28

I. Definire, incidență și epidemiologie

Definiție

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

Incidență și epidemiologie

- Boală diagnosticată frecvent la indivizi între 50 și 70 ani, vârsta medie la diagnostic fiind de 72 ani, extrem de rară sub vârsta de 30 ani, cu 10% dintre cazuri până în vârsta de 55 ani, creștere progresivă după vârsta de 70 ani, exponențială după vârsta de 80 ani. Incidența bolii este în Europa de 4,2 la 100.000/an și crește la > 30 la 100.000/an la vârsta de > 80 ani.
- Este de multe ori cu evoluție indolentă, de regulă 1/3 dintre pacienți nu necesită terapie, 1/3 au nevoie de inițierea terapiei la un moment dat în timpul monitorizării, iar 1/3 necesită tratament de la diagnostic.
- Riscul apariției LLC crește progresiv cu vârsta, este de 2 ori mai mare la bărbați decât la femei, iar agregarea familială este întâlnită în special la rudele de gradul întâi ale pacienților cu LLC, riscul fiind de 6–9 ori mai mare.
- Incidența este diferită în funcție de regiune, LLC având cea mai mare variație; de exemplu, este rar întâlnită în Asia.

II. Diagnostic

Se utilizează criteriile ESMO 2016, care au la baza recomandările IWCLL (*Blood*, 2008 și 2018).

Pentru **leucemia limfocitară cronică**:

- Limfocitoză monoclonală cu celule B $> 5 \times 10^9 / L$ ($5.000 / mm^3$), pe o durată de cel puțin 3 luni, **confirmată prin citometrie în flux** cu celulele LLC circulante cu imunofenotipul specific CD5+, CD19+, CD20+ slab, CD23+, sIg slab, CD43+, CD79b slab, CD200+. Expresia slabă a lanțurilor ușoare limitează detecția restricției lanțurilor ușoare cu clonalitate kappa sau lambda. Expresia CD200 este utilă pentru diferențierea de limfomul de manta, care are expresia negativă.
- Frotiul de sânge periferic cu limfocite mici, mature, cu citoplasmă puțină, bazofilă, omogenă și nucleu dens, regulat, tahicromatic, cu cromatină condensată, fără nucleoli vizibili și cromatină parțial agregată. Prezența „umbrelor nucleare” (Gumprecht) este caracteristică (limfocite maligne fragile). Se descriu uneori prolimfocite – limfocite de talie mare, cu nucleu cu cromatină condensată și nucleoli centrali proeminenți. **LLC clasic** prezintă până în 10% prolimfocite, **LLC atipic** prezintă 11–54% prolimfocite. **Leucemia prolimfocitară** (LPL) se caracterizează prin cel puțin 55% prolimfocite – variantă mai agresivă de boală.

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

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

Diagnosticul diferențial se face cu limfomul de manta (cyclin D1/SOX11 pozitiv) cu CD200 negativ, limfomul de zona marginală, folicular sau limfoplasmocitic, care au frecvent CD5 negativ, expresia slabă CD43, expresie înaltă a CD79b și expresie variabilă a CD200.

Investigații necesare înainte de orice tratament [III, B]

- anamneza și examenul clinic al adenopatiilor superficiale, ficat, splină
- analize de laborator ce includ hemoleucogramă, LDH, bilirubină, imunoglobuline serice, test Coombs direct
- evaluarea infecțiilor relevante: hepatită B și C, citomegalovirus (CMV), HIV, în special înainte de începerea terapiei sau allo-transplantului cu celule stem (SCT), pentru evitarea reactivării virale

- analiza FISH pentru detectarea deleției cromozomului 17 [del(17p)], care afectează expresia proteinei tumorale p53, iar în absența del(17p) se face analiza moleculară pentru detectarea mutației genei TP53 (cel puțin exonii 4–10, eventual exonii 2–11) [III, A].

Alte examinări recomandate înainte de tratament [III, B]

- biopsia/aspiratul de măduvă osoasă nu este necesar la diagnostic, însă poate fi util înainte de începerea terapiei, în cazul în care limfocitoza din sângele periferic nu permite imunofenotiparea sau în caz de citopenie fără cauză
- analiza extinsă a aberațiilor cromozomiale prin FISH, pentru evidențierea del(11q)
- analiza statusului mutațional al lanțului greu al imunoglobulinei (IGHV) prin biologie moleculară pentru aprecierea duratei răspunsului terapeutic
- analiza imagistică prin computer-tomografie (CT) poate fi utilă în aprecierea încărcăturii tumorale, dar este necesară doar în trialurile clinice, iar în practica curentă poate fi utilizată în funcție de relevanța clinică, în special în cazurile de limfom cu celulă mică sau în caz de simptomatologie neexplicată de statusul clinic. [III, C] **Nu se utilizează analiza CT pentru stadializarea clinică.** La pacienții vârstnici, poate fi luată în considerare doar ecografia abdominală.

Procedurile recomandate permit evaluarea stadializării clinice (Rai, Binet), care are relevanță prognostică.

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

III. Stadializare și încadrare pe grupe de risc

Se folosesc doua sisteme de stadializare clinică III (tabelele 1 și 2):

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

Stadiul	Grad de risc	Criterii	Supraviețuirea medie (ani)
0	Scăzut	Limfocitoză sânge periferic și măduvă osoasă	> 10
I	Intermediar	Limfocitoză + limfadenopatii	> 8
II		Limfocitoză + splenomegalie și/sau hepatomegalie +/- limfadenopatii	
III	Crescut	Limfocitoză + anemie (Hb < 11 g/dl) +/- limfadenopatii +/- splenomegalie +/- hepatomegalie	6,5
IV		Limfocitoză + trombocitopenie (< 105/mm ³) +/- anemie +/- limfadenopatii +/- splenomegalie +/- hepatomegalie	

Tabelul 2: Stadializarea prognostică Binet a LLC, introdusă în 1981

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

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

Pentru a reduce informațiile de prognostic la câțiva parametri de prognostic relevanți, esențiali, corespunzători din punct de vedere clinic și prognostic, au fost construite scoruri care combină informații clinice, biologice și genetice. Cel mai relevant scor din punct de vedere prognostic în prezent este indicele internațional de prognostic CLL (CLL-IPI), care folosește gradarea ponderată a cinci factori de prognostic independenți: deleția 17p și/sau mutație TP53 (denumită în mod colectiv „disfuncție TP53”), statusul mutațional al regiunii variabile a lanțului greu de imunoglobulină (IGHV), β 2-microglobulina serică (prag: 3,5 mg/dl), stadiul clinic și vârsta (prag: 65 ani). CLL-IPI separă patru grupuri cu diferite supraviețuire la 5 ani (Tabelul 3). Valoarea prognostică a CLL-IPI este revizuită, însă, în prezent pentru utilizarea terapiei țintite.

Tabelul 3: Scorul prognostic CLL-IPI

Categoria CLL-IPI	OS la 5 ani	Consecințe potențiale clinice	Puncte
<i>Low risk</i>	93,2%	Nu tratați.	1
<i>Intermediate risk</i>	79,3%	Nu tratați decât dacă boala este cu adevărat simptomatică.	2–3
<i>High risk</i>	63,3%	Tratamentul este indicat, cu excepția cazului în care boala este asimptomatică.	4–6
<i>Very high risk</i>	23,3%	Dacă trebuie să tratați, nu utilizați chimioterapie, ci mai degrabă vizați terapii țintite sau trialuri clinice.	7–10

- deleția 17p și/sau mutație TP53 (denumită în mod colectiv disfuncție TP53) – 4p
- statusul mutațional al regiunii variabile a lanțului greu de imunoglobulină nonmutat (uIGHV) – 2p
- 2-microglobulina serică ($> 3,5$ mg/dl) – 2p
- stadiul clinic Rai I–IV – 1p
- vârsta (prag: 65 ani) – 1p

Comorbiditățile sunt frecvent prezente la pacienții în vârstă și prezența unor comorbidități multiple (≥ 2 comorbidități) a fost un predictor independent al rezultatului clinic, independent de vârsta sau stadiul bolii pacienților.

Scala de evaluare cumulativă a bolii (CIRS), indicele de comorbiditate Charlson și indicele de comorbiditate NCI sunt câteva dintre sistemele de scor care pot fi utilizate pentru a evalua comorbiditățile la pacienții cu LLC. CIRS în combinație cu clearance-ul creatininei (CrCl) a fost utilizat de GCLLSG pentru a evalua starea de *fitness* generală a pacienților înrolați în studiile clinice. În studiul CLL14, scorul CIRS mai mare de 6 sau un CrCl estimat mai mic de 70 ml/min a fost utilizat drept criteriu de eligibilitate pentru pacienții cu comorbidități semnificative.

IV. Tratament

Atenție:

- medicamentele marcate cu * sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru această indicație.
- medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate în Europa pentru indicația LLC.

Tratamentul LLC stadiul 0 Rai

Tratamentul nu este indicat din cauza evoluției indolente a bolii.

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

Stadiul scăzut/intermediar (Stadiul I, II Rai sau A-B Binet)

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

Pacienții fără criteriile de inițiere ale tratamentului iwCLL 2018 vor fi monitorizați la 6–12 luni dacă au CLL-IPI *low* sau intermediar și la 3–6 luni dacă au CLL-IPI *high* sau *very high*.

Inițierea tratamentului se face în momentul în care există indicații clare de boală activă [I, A] conform recomandărilor iwCLL 2018:

- apariția simptomelor B (febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, fatigabilitate extremă)
- complicații datorate creșterii adenopatiilor > 10 cm sau hepato/splenomegaliei > 6 cm sub rebordul costal
- scăderea nivelului hemoglobinei (Hb) sau trombocitelor în sângele periferic prin infiltrare medulară
- timpul de dublare a numărului de limfocite < 6 luni sau progresie > 50% în 2 luni (numai la pacienții cu > 30.000 limfocite/μl)
- citopenii nonimune sau anemie autoimună și/sau trombocitopenie cu răspuns slab la terapiile convenționale
- determinare extranodală simptomatică sau funcțională

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

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

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

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

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

Terapia de prima linie

1. La pacienți **cu deleție 17p sau mutație a p53** se recunoaște rezistența la tratamentul bazat pe chimioterapie, astfel că opțiunea de tratament este de a depăși chimiorezistența. În prezent, se utilizează terapiile țintite, respectiv inhibitori covalenți de brutonkinază (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib), de bcl-2 (venetoclax) sau de PI3PK (idelalisib*) +/- anticorpi monoclonali anti CD20, respectiv rituximab sau obinutuzumab, atât în prima linie, cât și în recădere [V, A], iar la pacienții *fit* se poate consolida răspunsul prin allo-transplant de celule stem – dacă sunt eligibili [III, B].

A. Terapie continuă

- acalabrutinib ± obinutuzumab 6 luni până la progresie sau intoleranță
- zanubrutinib* monoterapie până la progresie sau intoleranță
- ibrutinib monoterapie până la progresie sau intoleranță
- venetoclax monoterapie până la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapie cu inhibitor BTK
- idelalisib* + rituximab (6 luni), până la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați pentru altă terapie dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [V, A]

B. Terapie pe durată limitată

- venetoclax 12 luni + obinutuzumab 6 luni
- ibrutinib 15 luni + venetoclax 12 luni

Alte regimuri terapeutice recomandate în cazuri speciale:

- *high dose* metilprednisolon (HDMP) + rituximab* (R) [2, A]
- obinutuzumab* [2, A]

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

La pacienți tratați, cu comorbidități (de exemplu, Cl creatinină sub 70 ml/min) sau vârstnici (> 65 ani) și considerați *less-fit*, trebuie să avem ca scop creșterea toleranței și eficacității tratamentului. În prezent, se utilizează terapiile țintite, respectiv inhibitori covalenți de brutonkinază (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib), de bcl-2 (venetoclax) sau de PI3PK (idelalisib*) +/- anticorpi monoclonali anti CD20, respectiv rituximab sau obinutuzumab, atât în prima linie, cât și în recădere. De asemenea, în prezent sunt utilizate combinațiile de terapii țintite, inclusiv cu adăugarea de anticorpi monoclonali anti-CD20.

Cele mai eficiente regimuri terapeutice sunt:

A. Terapie continuă

- acalabrutinib ± obinutuzumab (1) până la progresie sau intoleranță
- zanubrutinib* monoterapie (1) până la progresie sau intoleranță
- ibrutinib monoterapie (1) până la progresie sau intoleranță
- venetoclax monoterapie la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [V, A] până la progresie sau intoleranță

B. Terapie pe durată limitată

- venetoclax 12 luni + obinutuzumab 6 luni (1)
- ibrutinib 15 luni + venetoclax 12 luni
- FCR (fludarabină–ciclofosamidă–rituximab) considerată terapia chimioimunoterapică standard cu cea mai mare OS [I, A] comparativ cu alte combinații cu chimioterapie **la pacienții fit fără comorbidități și < 65 ani și status IGHV mutat**

Alte regimuri terapeutice recomandate:

- BR (bendamustină–rituximab) – cu bendamustină 70 mg/m² primul ciclu, escaladat la 90 mg/m² dacă este tolerat [2, A] la pacienții **fit peste 65 ani**
- anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab/**obinutuzumab**) + clorambucil – 6 cicluri [I, A]
- *high dose* metilprednisolon (HDMP) + rituximab* sau obinutuzumab* [2, B]
- ibrutinib + obinutuzumab (2B)
- ibrutinib + rituximab (2B)
- clorambucil/ciclofosamidă – atunci când ținta de răspuns urmărește o stabilizare ușoară a progresiei bolii ca monoterapie alchilantă și administrarea anticorpului monoclonal este contraindicată [3]

Terapie de menținere

Lenalidomida* a fost recomandată la pacienții *high risk* definiți prin status nonmutat IgHV sau del 17p / mutație TP53 și BMR între 10⁻⁴ și 10⁻² sau BMR peste 10⁻² după imunochimioterapie. [III] Are beneficiu de creștere a PFS, dar nu a OS, și crește riscul de leucemie acută, astfel că în prezent nu mai este recomandată decât ca terapie pentru LLC refractar, recăzut.

Regimurile cu cel mai mare grad de recomandare pentru prima linie sunt inhibitori de BTK (acalabrutinib ± obinutuzumab, zanubrutinib) sau venetoclax + obinutuzumab pe baza rezultatelor studiilor randomizate de fază III (ELEVATE-TN, SEQUOIA și CLL14).

Ibrutinib sau ibrutinib + venetoclax au gradul de recomandare următor dat fiind profilul de toxicitate crescut. Reacții adverse cardiace, în special fibrilație atrială, sau decese subite în timpul tratamentului au apărut mai ales la pacienții cu un scor CIRS ≥ 10 sau un scor de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 2 și cu antecedente de hipertensiune arterială, boli cardiovasculare și/sau diabet.

Pentru inhibitorii de BTK trebuie avut în vedere riscul de hemoragii, mai ales la administrarea concomitentă de antiagregante plachetare sau anticoagulante. Zanubrutinib poate fi administrat concomitent cu anticoagulante, inclusiv warfarină, în timp ce pentru ibrutinib sau acalabrutinib trebuie evitată administrarea

concomitentă cu warfarină sau antivitamine K. De asemenea, riscurile de fibrilație atrială și hipertensiune sunt mai crescute la ibrutinib față de ceilalți inhibitori de BTK.

Pentru venetoclax se are în vedere riscul de sindrom de liză tumorală și de toxicitate hematologică.

Terapia pentru LLC refractară sau recăzută

Tratamentul se reinițiază doar la pacienții cu boală simptomatică.

Cei mai mulți pacienți primesc tratament intermitent urmat de perioade de remisiune sau boală stabilă, care sunt de regulă de fiecare dată mai scurte după fiecare regim terapeutic, astfel că mulți pacienți dobândesc rezistență la tratament. La fiecare recădere se testează del 17p / mutația TP53, dacă nu a fost prezentă anterior.

Pentru pacienții cu **boală refractară sau recădere precoce** (sub 12–24 luni la monoterapie sau sub 24–36 luni sub imunochimioterapie) se recomandă la momentul actual includerea într-un trial clinic sau schimbarea regimului terapeutic cu alegerea unei terapii disponibile care include inhibitor de brutonkinază / idelalisib + rituximab sau venetoclax +/- R și consolidarea prin allo-transplant de celule stem dacă pacienții sunt *fit* și eligibili:

- trial clinic
- terapie continuă
 - inhibitor bruton-tirozinază (BCR) – monoterapie cu ibrutinib sau acalabrutinib sau zanubrutinib* până la progresie sau intoleranță
 - venetoclax monoterapie până la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [III, B]
 - idelalisib* + rituximab* la pacienții care nu sunt adecvați pentru inhibitorii BCR, dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [III, B]
 - pirtobrutinib* în caz de rezistență la inhibitorii de brutonkinază covalenți
- Terapie cu durată limitată
 - venetoclax + rituximab (6 luni) timp de 2 ani
 - venetoclax* 12 luni + obinutuzumab* 6 luni
 - ibrutinib* 15 luni + venetoclax* 12 luni
 - altă imunochimioterapie de tip FCR-lite sau B*R 6 cicluri poate fi aleasă la pacienții *fit* și dacă **nu este prezentă del 17p / mutația TP53 și nu a avut chimioterapie anterior**

Tratamentul secvențial recomandă inhibitor BCL2 (venetoclax) după recădere la inhibitor BCR (ibrutinib sau acalabrutinib sau zanubrutinib*).

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

Pentru pacienții cu **boală recăzută tardiv** (peste 12–24 luni la monoterapie sau peste 24–36 luni sub imunochimioterapie) se recomandă la momentul actual includerea într-un trial clinic sau alegerea unei terapii disponibile care include terapii inovatoare cu inhibitor de brutonkinază / idelalisib + rituximab sau venetoclax +/- R sau imunochimioterapie BR sau FCR la pacienții *fit* dacă nu au avut chimioterapie anterior, inclusiv repetarea primului regim terapeutic.

- trial clinic
- repetă primul regim terapeutic (nu chimioterapie)
- schimbă terapia:
 - Terapie continuă
 - inhibitor bruton-tirozinkinază (BCR) – monoterapie cu ibrutinib sau acalabrutinib sau zanubrutinib* până la progresie sau intoleranță
 - venetoclax monoterapie până la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [III, B]
 - idelalisib* + rituximab* la pacienții care nu sunt adecvați pentru inhibitorii BCR dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [III, B]
 - pirtobrutinib* în caz de rezistență la inhibitorii de brutonkinază covalenți
 - Terapie cu durată limitată
 - venetoclax + rituximab (6 luni) timp de 2 ani
 - venetoclax* 12 luni + obinutuzumab* 6 luni
 - ibrutinib* 15 luni + venetoclax* 12 luni
 - FCR sau BR* 6 cicluri, la pacienții **fit** și **fără del 17p / mutație TP53** [III, B]

Tratamentul secvențial recomandă inhibitor BCL2 (venetoclax) după recădere la inhibitor BCR (ibrutinib sau acalabrutinib sau zanubrutinib*). După recăderea la venetoclax ibrutinibul este superior, iar după recăderea la ibrutinib venetoclaxul este superior idelalisibului sau chimioimunoterapiei.

Alte regimuri terapeutice recomandate:

- alemtuzumab** + rituximab [2, A]
- clorambucil + anti-CD20* – rambursat doar rituximab [2, A] – doar la pacienți *less-fit* fără del 17p / mutație TP53
- HDMP + rituximab* [2, A]
- lenalidomidă* + rituximab* [2, A]

Rolul transplantului de celule stem hematopoietice în LLC

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

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

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

Situații speciale

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

Scheme de tratament

CLORAMBUCIL

- Clorambucil 10 mg/m²/zi Zilele 1–7
- sau
- Clorambucil 0,3 mg/kg/zi Zilele 1–7

Repetarea ciclului se efectuează la 6 săptămâni pentru circa 6 cicluri.

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

RITUXIMAB

- Rituximab 375 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclul 1 și 500 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclurile 2–6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 6 cicluri.

Asocierea se poate face cu Fludarabină și Ciclofosamidă (FCR) sau Clorambucil (R-Chl) sau Bendamustină (BR).

Se poate asocia și cu terapii țintite (Acalabrutinib, Ibrutinb, Venetoclax).

OBINUTUZUMAB

- 100 mg Ziua 1, 900 mg Ziua 2, 1.000 mg Ziua 8 și Ziua 15 Ciclul 1, 1.000 mg Ziua 1 Ciclurile 2–6, la interval de 4 săptămâni, în asociere cu Clorambucil 0,5 mg/kg greutate corporală în Ziua 1 și Ziua 15 a ciclurilor.

Se poate asocia și cu terapii țintite (Acalabrutinib, Ibrutinb, Venetoclax).

FLUDARABINĂ

- Fludarabină 25–30 mg/m²/zi IV sau 40 mg/m²/zi oral Zilele 1–5

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 6 cicluri.

Profilaxie: Biseptol + aciclovir (3 zile/săpt.).

BENDAMUSTINĂ

- Bendamustină 100 mg/m²/zi IV Zilele 1 și 2, la interval de 4 săptămâni pentru 6 cicluri

Profilaxie: Biseptol + aciclovir (3 zile/ săpt.).

FCR

- Fludarabină: 25 mg/m²/zi IV sau 40 mg/m²/zi oral Zilele 1–3

- Ciclofosamidă 250 mg/m² IV Zilele 1–3
- Rituximab 375 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclul 1 și 500 mg/m²/zi Ziua 1 Ciclurile 2–6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 6 cicluri.

Profilaxie: Biseptol + aciclovir (3 zile/săpt.).

BR

- Bendamustină 90 mg/m²/zi IV Zilele 1 și 2 (a se utiliza 70 mg/m² la peste 65 ani)
- Rituximab 375 mg/m²/zi IV Ziua 1 Ciclul 1 și 500 mg/m²/zi IV Ziua 1 Ciclurile 2–6

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 6 cicluri.

Profilaxie: Biseptol + aciclovir (3 zile/săpt.).

ACALABRUTINIB

- Acalabrutinib în doză de 100 mg administrat de 2 ori pe zi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

ACALABRUTINIB + OBINUTUZUMAB

- Acalabrutinib în doză de 100 mg administrat de 2 ori pe zi începând din Ziua 1 a Ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.
- Obinutuzumab trebuie administrat începând din Ziua 1 a Ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament, 1.000 mg în Zilele 1 și 2 (100 mg în Ziua 1 și 900 mg în Ziua 2), Zilele 8 și 15 ale Ciclului 2, iar ulterior în doză de 1.000 mg în Ziua 1 a Ciclurilor 3–7. Fiecare ciclu are 28 de zile.

IBRUTINIB

- 420 mg/zi oral până la progresie sau intoleranță

IBRUTINIB + RITUXIMAB

- Ibrutinib 420 mg/zi oral până la progresie sau intoleranță
- Rituximab 50 mg/m² IV Ziua 1 Ciclul 2, apoi 325 mg/m² IV Ziua 2 Ciclul 2, urmat de Rituximab 500 mg/m² IV Ziua 1 Ciclurile 3–7

IBRUTINIB + OBINUTUZUMAB

- Ibrutinib 420 mg/zi oral până la progresie sau intoleranță
- Doza de Obinutuzumab este de 1.000 mg în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între Ziua 1 (100 mg) și Ziua 2 (900 mg).

IBRUTINIB + VENETOCLAX

- Ibrutinib trebuie administrat în monoterapie 420 mg/zi timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de Ibrutinib plus Venetoclax.
- Venetoclax se administrează zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic.

ZANUBRUTINIB

- Se administrează în monoterapie în doză de 320 mg pe zi o dată sau fracționată la 12h până la progresie sau intoleranță.

PIRTOBRUTINIB

- Se administrează în monoterapie în doză de 200 mg pe zi până la progresie sau intoleranță.

IDELALISIB + RITUXIMAB

- 150 mg x 2/zi oral până la progresie sau intoleranță
- Rituximab 50 mg/m² IV Ziua 1 Ciclu 2, apoi 325 mg/m² IV Ziua 2 Ciclu 2, urmat de Rituximab 500 mg/m² IV Ziua 1 Ciclurile 3–7

VENETOCLAX

- 400 mg/zi până la progresie sau intoleranță; se inițiază cu 20 mg/zi și se crește progresiv în decurs de 5 săptămâni pentru evitarea sindromului de liză tumorală.

VENETOCLAX + OBINUTUZUMAB

- Venetoclax 400 mg/zi 12 luni; se inițiază cu 20 mg/zi și se crește progresiv în decurs de 5 săptămâni pentru evitarea sindromului de liză tumorală, se începe în Ciclu 1 Ziua 22 și se continuă până la Ciclu 2 Ziua 28.
- Obinutuzumab trebuie administrat în Ciclu 1 înainte de administrarea de Venetoclax și se administrează 100 mg Ziua 1, 900 mg Ziua 2, 1.000 mg Ziua 8 și Ziua 15 Ciclu 1, apoi 1.000 mg Ziua 1 Ciclurile 2–6, la interval de 4 săptămâni.

VENETOCLAX + RITUXIMAB

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

ALEMTUZUMAB

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

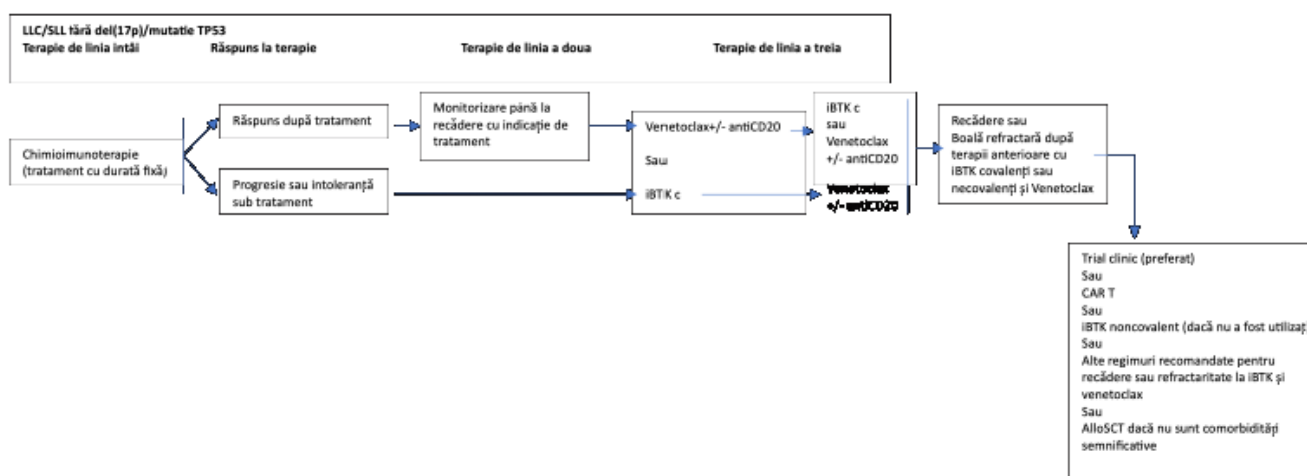
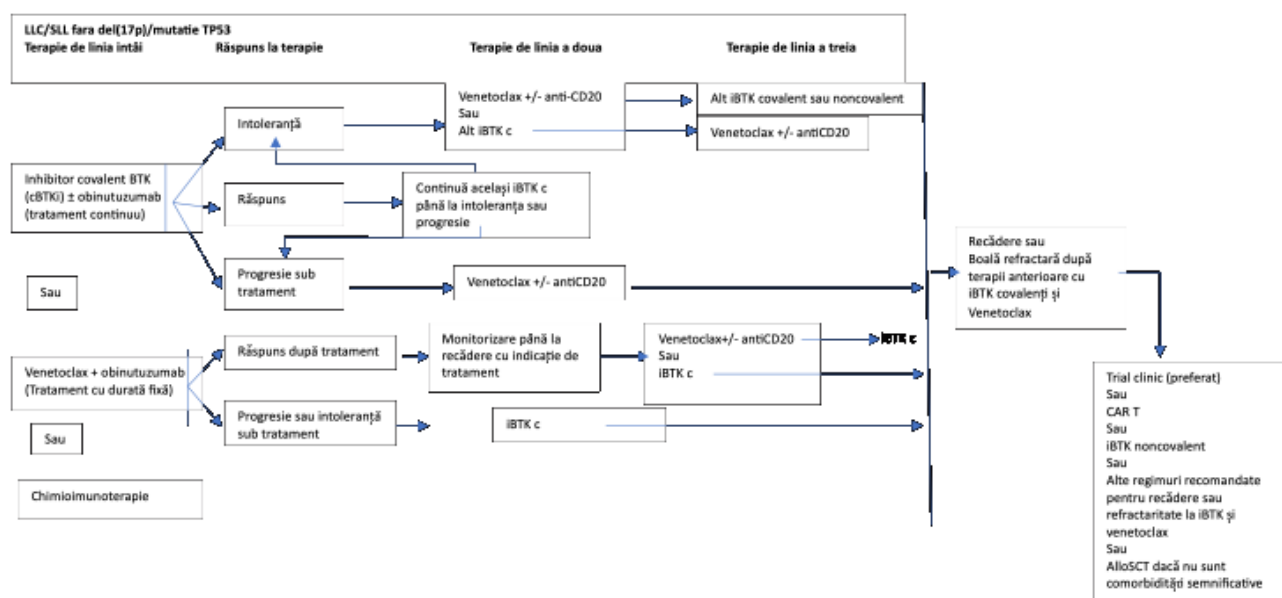
Profilaxie: Biseptol + aciclovir/valaciclovir (3 zile/săpt.).

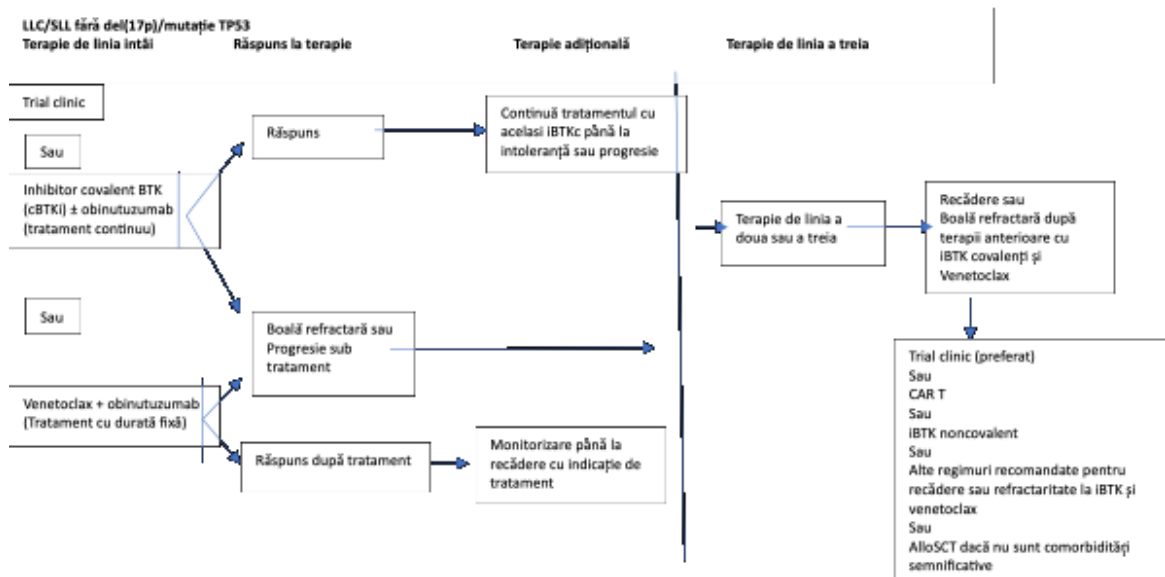
LENALIDOMIDĂ + RITUXIMAB

- Lenalidomidă 10 mg/zi din Ziua 9 a Ciclului 1
- Rituximab 375 mg/ m²/zi Ziua 1 Ciclul 1 și 500 mg/m²/zi Ziua 1 din Ciclul.

Repetarea ciclului se efectuează la 4 săptămâni pentru 12 cicluri.

Secvențialitatea tratamentului (adaptare după NCCN 2025)





V. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul complet

Răspunsul complet este confirmat atunci când pacientul îndeplinește următoarele condiții:

- nu prezintă semne clinice de boală cel puțin 2 luni
- hemoleucograma indică peste 1.500 neutrofile, peste 100.000 trombocite, mai puțin de 2.000 limfocite per mililitru sânge periferic, iar nivelul Hb trebuie să fie mai mare de 11g/dl

În plus, pacientul este asimptomatic, nu prezintă adenopatii și/sau hepatosplenomegalie. Examenul medular identifică sub 30% limfocite și absența nodulilor limfoizi. La acești pacienți, deși se obține remisiunea completă, pot fi prezente criteriile pentru boală minimă reziduală pozitivă, adică peste 10^{-4} celule LLC (1 celulă LLC la 1.000 celule hematopoietice normale) în măduva osoasă sau sângele periferic, care poate conduce la recădere într-un timp mai scurt.

Răspunsul parțial

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

Răspunsul parțial este definit și de persistența infiltratului limfoid medular cu caracter nodular.

Boala progresivă

Boala progresivă este definită de unul dintre următoarele criterii:

- creștere cu mai mult de 50% a numărului limfocitelor sau o transformare mai agresivă a tipului de infiltrat limfoid
- creșterea cu mai mult de 50% a dimensiunilor ficatului și/sau splinei sau o nouă apariție a hepatosplenomegaliei
- apariția de noi adenopatii sau creșterea dimensiunilor adenopatiilor

Boală stabilă

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

Evaluarea răspunsului este unul dintre cei mai importanți predictorii pentru supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS), care sunt considerați indicatori ai eficienței terapiilor. Acest lucru este valabil indiferent de tipul de regim terapeutic sau linia de tratament.

În 2016, analiza bolii minime reziduale (BMR) a fost validată de către EMA (EMA 2015 Guidance on MRD, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf) ca surogat pentru PFS și OS.

Se recomandă analiza BMR la pacienții cu răspuns complet, prin citometrie în flux sau biologie moleculară conform standardelor ERIC cu sensibilitate de minimum 10^{-4} . Pacienții cu **BMR negativă** sunt considerați a avea cel mai bun prognostic, cu risc minim de recădere.

VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire

Pentru toți pacienții se recomandă observarea și urmărirea pe tot parcursul vieții.

La pacienții total asimptomatici urmărirea trebuie să includă hemoleucograma și palparea ganglionilor superficiali, a ficatului și splinei la fiecare 3–12 luni în funcție de dinamica bolii.

O atenție deosebită trebuie acordată apariției citopeniei autoimune.

Pacienții cu LLC au un risc crescut de 2–7 ori de a dezvolta tumori maligne secundare, în mare parte cancere solide, dar și neoplasme mielodisplazice secundare sau leucemie mieloblastică acută.

Complicații

Citopenia imună

Tratamentul pacienților cu citopenie autoimună trebuie efectuat în conformitate cu ghidurile ESMO. Majoritatea pacienților cu citopenie autoimună, în special cei cu auto-anticorpi, răspund la doze mari de corticosteroizi. Pentru pacienții care nu răspund la corticosteroizi rituximabul în monoterapie sau în combinație cu ciclofosamidă și dexametazonă poate fi o opțiune rezonabilă de tratament, la fel ca BR, iar recent și BCRi au prezentat răspuns terapeutic. Citopenia imună rezistentă are indicație de splenectomie.

- **Anemia hemolitică autoimună (AHAI):** diagnostic cu număr de reticulocite, haptoglobină și test direct de antiglobulină (Coombs). AHAI care se dezvoltă în cadrul tratamentului cu fludarabină: opriți fludarabina, tratați anemia și evitați fludarabina ulterior.

- **Purpura trombocitopenică imună (ITP):** evaluați măduva osoasă pentru cauza scăderii trombocitelor.

- **Aplazia pură a celulelor roșii (APCR):** luați în considerare evaluarea și testarea măduvei osoase pentru parvovirusul B19, virusul herpesului și efectele medicamentului.

- **Tratament:** corticosteroizi, rituximab, IgIV, ciclosporină A, splenectomie, eltrombopag sau romiplostim (ITP) sau terapie pe bază de BTKi pentru steroizi.

Infecții

Infecțiile sunt frecvente în LLC.

Recomandări:

- Ar trebui restricționată utilizarea agenților imunosupresori, de exemplu corticosteroizi.
- Utilizarea terapiei sistemice profilactice de substituție cu Ig nu are impact asupra OS și este recomandată numai la pacienții cu hipogamaglobulinemie severă și infecții repetate sau severe.

- Profilaxia antibiotică și antivirală trebuie utilizată în principal la pacienții cu infecții recurente și/sau cu risc foarte mare de a dezvolta infecții (de exemplu, profilaxia pentru *Pneumocystis* cu co-trimoxazol în timpul tratamentului cu chimioimunoterapie pe bază de purină sau idelalisib).

- Riscul de infecții fungice pare să fie crescut la pacienții cărora li se administrează ibrutinib, în special atunci când sunt utilizați concomitent corticosteroizi. Profilaxia antifungică de rutină nu este în prezent recomandată.

- Vaccinarea anti-pneumococică și vaccinarea antigripală sezonieră sunt recomandate în stadiile incipiente de LLC.

Transformarea richteriană

Transformarea într-un limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) apare la 2–15% dintre pacienții cu LLC în timpul cursului bolii, în special după chimioterapie. Are de obicei un prognostic prost, în special dacă DLBCL are clonă similară LLC și/sau pacientul a fost expus la o terapie anterioară pentru LLC.

Răspunsul terapeutic este scurt și se recomandă consolidarea cu allotransplant sau autotransplant dacă pacientul nu este eligibil pentru allotransplant.

Formele cu clonă diferită de LLC se tratează și au evoluție similară DLBCL *de novo*.

Regimuri de tratament propuse:

- R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednison)
- R-EPOCH (rituximab, etoposid, prednison, vincristină, ciclofosamidă și doxorubicină)
- R-hyper-CVAD (rituximab, ciclofosamidă, vincristină, daunorubicină lipozomală și dexametazonă alternativ cu metotrexat și citarabină)
- OFAR (oxaliplatină, fludarabină, citarabină și rituximab)
- Venetoclax* + RCHOP (categorie 2B)

Transformarea LLC în limfom Hodgkin (HL) beneficiază de regimuri chimioterapice convenționale.

Tratamentul suportiv al pacienților cu LLC/SLL

Profilaxia antiinfecțioasă

Se recomandă în timpul tratamentului și ulterior (dacă este tolerat) pentru pacienții cărora li se administrează analog de purină sau pe bază de bendamustină, chimioimunoterapie și/sau alemtuzumab sau cu inhibitori cu molecule mici:

- profilaxia virusului herpes cu aciclovir sau profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci* (PJP) echivalent cu sulfametoxazol/trimetoprim sau echivalent
- profilaxia virusului hepatitei B (HBV) și citomegalovirusului (CMV), iar monitorizarea este recomandată pentru pacienții cu risc ridicat

Monitorizare și tratament reactivare virală

Virusul hepatitei B (VHB)

- antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) și *core* cu testarea anticorpilor (HBcAb) pentru toți pacienții care primesc terapie
- încărcătura virală cantitativă a hepatitei B prin RT-PCR cantitativă (qPCR) și anticorp de suprafață numai dacă unul dintre testele de screening este pozitiv

Pacienții cărora li se administrează imunoglobulină intravenoasă (IVIG) pot fi HBcAb-pozitivi ca o consecință a terapiei cu IgIV.

Se recomandă terapia antivirală profilactică cu entecavir pentru orice pacient care este HBsAg pozitiv și care primește tratament.

Dacă există boală activă (qPCR+), se consideră tratament/management, nu terapie profilactică. În cazurile de pozitivitate pentru HBcAb se preferă terapia antivirală profilactică; totuși, dacă există concomitent un anticorp de suprafață de nivel înalt al hepatitei B, acești pacienți pot fi monitorizați cu încărcătură virală serială pentru hepatita B.

Este preferat entecavirul (cf. Huang Y.H. *et al.*, *J Clin Oncol*, 2013, 31, pp. 2765–2772; Huang H. *et al.*, *JAMA*, 2014, 312, pp. 2521–2530).

Evitați lamivudina din cauza riscurilor de dezvoltare a rezistenței. Alte antivirale, inclusiv adefovir, telbivudină și tenofovir, sunt tratamente active dovedite și sunt alternative acceptabile. Monitorizați lunar încărcătura virală hepatitei B cu qPCR prin tratament și după aceea la fiecare 3 luni.

- Dacă încărcătura virală este constant nedetectabilă, se ia în considerare tratamentul profilactic.
- Dacă încărcătura virală nu scade sau devine qPCR nedetectabil anterior pozitiv, consultați medicul hepatolog și întrerupeți terapia anticorpul anti-CD20. Se menține profilaxia până la 12 luni după încheierea tratamentului oncologic.
- Consultați hepatologul pentru durata terapiei la pacientul cu VHB activ.

Virusul hepatitei C (VHC)

Dovezi din studii epidemiologice mari, cercetări de biologie moleculară și observația clinică susțin o asocierie între VHC și limfomul non-Hodgkin cu celule B (NHL). Agenții antivirali cu acțiune directă (DAA) pentru purtătorii cronici de VHC cu genotip 1 au demonstrat o rată ridicată de răspunsuri virale susținute.

În NHL indolente cu celule B, potrivit Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Ficatului, terapia combinată cu DAA ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu genotipul 1 al VHC, deoarece această terapie poate duce la regresia limfomului.

Reactivarea CMV la pacienții infectați anterior (seropozitivi)

Clinicienii trebuie să fie conștienți de riscul ridicat de reactivare a CMV la pacienți care primesc inhibitori ai fosfoinozitidei 3-kinazei (PI3K) sau alemtuzumab. Recomandările actuale pentru screening adecvat sunt controversate. Viremia CMV trebuie măsurată prin PCR cel puțin la fiecare 4 săptămâni. Unii clinicieni folosesc ganciclovir (oral sau IV) preventiv dacă este prezentă viremia; alții folosesc ganciclovir numai dacă încărcătura virală crește. Este bine să se solicite consultarea unui expert în boli infecțioase.

Virusul John Cunningham (JC)

- Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) legată de virusul JC poate fi observată la pacienții care primesc tratament pentru LLC.

Sindromul de liză tumorală (TLS)

Caracteristici de laborator ale TLS

- potasiu crescut
- acid uric crescut
- fosfor crescut
- calciu scăzut
- LDH crescut

Simptome ale TLS

- greață și vărsături, dificultăți de respirație, aritmii, urină tulbure, letargie și/sau disconfort articular

Luați în considerare profilaxia TLS pentru pacienții cu următorii factori de risc:

- pacienți care primesc tratament cu venetoclax (vezi CSLL-G), chimioimunoterapie, lenalidomidă și obinutuzumab
- boală progresivă după terapia cu inhibitori cu molecule mici
- ganglioni limfatici voluminoși
- TLS spontan
- număr crescut de globule albe (WBC)
- acid uric preexistent crescut
- boală renală sau afectare renală prin tumoră

Tratamentul TLS

TLS este cel mai bine gestionat dacă este anticipat și tratamentul este început înainte de chimioterapie.

- hidratare riguroasă
- managementul hiperuricemiei
- monitorizarea frecventă a electroliților și corecția agresivă (esențial)

Prima linie și la retratament pentru hiperuricemie:

- Testarea glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (G6PD) este necesară înainte de utilizarea rasburicazei. Rasburicaza este contraindicată la pacienții cu antecedente compatibile cu G6PD. La acești pacienți, rasburicaza trebuie înlocuită cu alopurinol.
- Boală cu risc scăzut: alopurinol sau febuxostat începând cu 2–3 zile înainte de chimioimunoterapie și continuat timp de 10–14 zile.
- Boală cu risc intermediar (Stadiul I/II și $LDH < 2 \times LSN$): alopurinol sau febuxostat **sau** rasburicază dacă există disfuncție renală și avem valori $> LSN$ pentru acid uric, potasiu și/sau fosfat.
- Boală cu risc ridicat (Stadiul III/IV și/sau $LDH \geq 2 \times LSN$):
 - Există date care susțin că rasburicaza în doză fixă este foarte eficientă la pacienții adulți. (Dozele de 3–6 mg sunt de obicei eficiente. O doză de rasburicază este adesea adecvată. Redozarea ar trebui să fie individualizată.)
 - Este indicat pacienților cu oricare dintre următorii factori de risc:
 - nevoia urgentă de inițiere a terapiei la un pacient cu boală voluminoasă
 - situații în care o hidratare adecvată poate fi dificilă sau imposibilă
 - insuficiență renală acută

Dacă TLS nu este tratat, progresia sa poate provoca insuficiență renală acută, aritmii cardiace, convulsii, pierderea controlului muscular și deces.

Screeningul neoplaziilor secundare

Ghidurile standard de screening trebuie urmate îndeaproape pentru cancerle de sân, de col uterin, de colon și de prostată.

Cancer de piele non-melanomatos

- Pacienții cu LLC/SLL au un risc mai mare de a dezvolta cancere de piele non-melanom (carcinomul cu celule scuamoase și carcinomul bazocelular).
- Se recomandă screeningul dermatologic cutanat anual.

Complicații rare ale terapiei cu anticorpi monoclonali

- reacții mucocutanate, inclusiv pemfigus paraneoplazic, sindrom Stevens-Johnson, lichen
- dermatită veziculobuloasă și necroliză epidermică toxică – necesită evaluare dermatologică

Infecții sinopulmonare recurente (care necesită antibiotice IV sau spitalizare)

Se recomandă administrarea de antimicrobiene, după caz.

Se evaluează IgG seric; dacă < 500 mg/dL, se începe lunar IVIG 0,3–0,5 g/kg sau se poate înlocui un produs de imunoglobulină subcutanată (SCIG) administrat săptămânal la doze echivalente ajustate corespunzător. Ajustați doza/intervalul pentru a menține nivelul nadir de aproximativ 500 mg/dL pentru IgG seric.

Vaccinare

- Evitați toate vaccinurile vii.
- Vaccinare anuală antigripală.
- Vaccinare antipneumococică:
 - Vaccinul polizaharidic pneumococic (PPSV23) – la fiecare 5 ani sau pentru a menține nivelurile de anticorpi serologici de protecție pe baza testelor serologice.
 - Vaccinul pneumococic conjugat (PCV20) trebuie administrat la pacienții nou diagnosticați care nu au fost vaccinați cu pneumococ, urmat de PPSV23 cel puțin 8 săptămâni mai târziu. Dozele ulterioare de PPSV23 ar trebui să urmeze recomandările actuale de PPSV23 pentru adulții cu risc crescut. Pentru pacienții care au primit anterior PPSV23 doza de PCV20 trebuie administrată la cel puțin 1 an după ultima doză de PPSV23. Pentru cei care necesită doze suplimentare de PPSV23 prima astfel de doză trebuie administrată nu mai devreme de 8 săptămâni după doza de PCV20.
 - Răspunsurile anticorpilor pneumococici la unele serotipuri din PCV7 și PCV13 au fost scăzute după administrarea concomitentă a vaccinului meningococic conjugat (MenACWY-D), PCV-7 și PCV13. Prin urmare, PCV7 și PCV13 nu trebuie administrate împreună cu MenACWY-D, dar pot fi administrate împreună cu MenACWY-CRM.
- Vaccin zoster recombinant, cu adjuvant pentru pacienții netratați anterior sau cei tratați cu BTKi.
- Vaccinarea COVID-19 este recomandată tuturor pacienților cu LLC/SLL.

Datele din literatura de specialitate sugerează că rata de răspuns protector la vaccinarea COVID-19 poate fi mai mică la persoanele cu LLC/SLL, indiferent de starea tratamentului cu LLC/SLL. Prin urmare, pacienții cu LLC/SLL care au fost vaccinați ar trebui să mențină măsurile de precauție recomandate persoanelor nevaccinate, cum ar fi purtarea măștii, distanțarea socială și igiena diligentă a mâinilor, până când sunt disponibile date suplimentare pentru a clarifica riscul acestora.

Corelația, dacă există, între titrurile de anticorpi împotriva proteinei *spike* și imunitatea protectoare la această populație nu a fost stabilită, iar durata oricărei protecții este necunoscută. Prin urmare, nu pot fi făcute recomandări cu privire la testarea anticorpilor sau acțiuni bazate pe rezultatele testelor de anticorpi. În plus, testele nu sunt disponibile pentru a evalua imunitatea celulară după vaccinarea COVID-19.

Se poate lua în considerare profilaxia COVID cu tixagevimab și cilgavimab pentru toți pacienții cu LLC/SLL.

Nivelul dovezii și gradele de recomandare

(adaptare după Infectious Diseases Society of America,
United States Public Health Service Grading System)

Grade de recomandare ESMO

Nivelul dovezii

I. Dovezi de la cel puțin un trial mare, randomizat cu metodologie de bună calitate sau metaanalize de trialuri randomizate bine conduse, fără heterogenitate

II. Trialuri randomizate mici sau trialuri randomizate mari, dar cu metodologie de calitate redusă sau metaanalize de trialuri randomizate cu metodologie de calitate redusă, cu heterogenitate

III. Studii de cohortă prospective

IV. Studii de cohortă retrospective sau studii *case-control*

V. Studii fără grup de control, *case reports*, opinia experților

Grad de recomandare

A. Dovezi puternice despre eficacitate cu beneficii clinice substanțiale; recomandare: puternică.

B. Dovezi puternice sau moderate pentru eficacitate, dar cu beneficii clinice limitate; recomandare: în general recomandate.

C. Dovezi insuficiente pentru eficacitate sau beneficii, dar acestea nu depășesc riscurile sau dezavantajele (efecte adverse, costuri etc.); recomandare: opțională.

D. Dovezi modeste împotriva eficacității sau pentru existența de efecte nedorite; recomandare: în general nerecomandate.

E. Dovezi puternice împotriva eficacității sau pentru existența de efecte nedorite; recomandare: nicio-dată recomandate.

Grade de recomandare NCCN. Categoriile de dovezi și consens

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

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

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

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

VII. Bibliografie selectivă

1. „Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“, *Annals of Oncology*, 26 (suplim. 5), pp. v78–v84, 2015, doi:10.1093/annonc/mdv303, e-update 2017, 2019, doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019.
2. *NCCN Guidelines Version 1.2025 Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma*.
3. UpToDate.
4. Hallek Michael, Al-Sawaf Othman, „Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures“, *Am J Hematol.*, 2021, 96, pp. 1679–1705.