

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Neoplasias Hematológicas

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Neoplasias Hematológicas



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Coordenadores e revisores

Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos

Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Marketing

Alanderson Verissimo, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Gerente comercial

Thiago Garcia

Comercial

Allan Gomes, Ana Sousa, Caio Miranda, Camila Diniz, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira e Sâmya Nascimento

Produção gráfica

Alberto Davis, Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Boquimpani, Carla; Cunha, Rafael; Gomes, Leonardo; Conti, Luciana.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Neoplasias Hematológicas/ Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2024.

ISBN 978-85-8400-176-7 (volume digital)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Neoplasias Hematológicas. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. Boquimpani, Carla; V. Cunha, Rafael; VI. Gomes, Leonardo; VII. Conti, Luciana.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOF (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



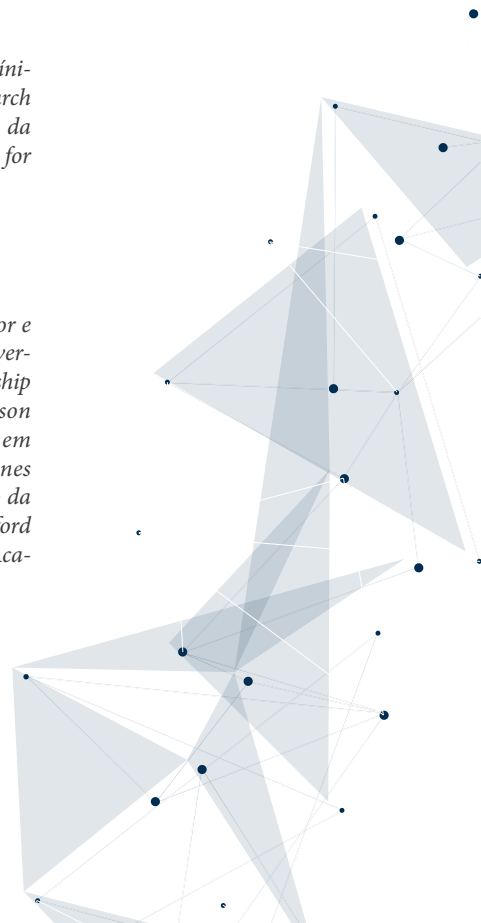
Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina



Bruno Lemos Ferrari

Fundador e Presidente do Conselho Administrativo do Grupo Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Bernardo Garicochea

Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani

Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carlos Fruet

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Mariano Zalis

Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Pedro De Marchi

Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Renata D'Alpino

Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira

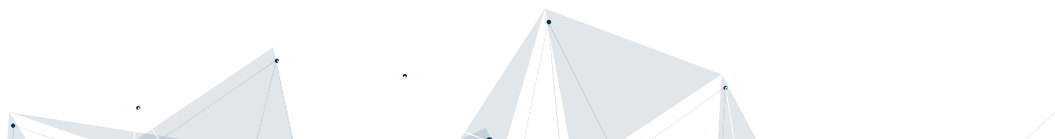
Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10	Capítulo 1 Linfomas
34	Capítulo 2 Linfoma difuso de grandes células
49	Capítulo 3 Mieloma múltiplo
66	Capítulo 4 Leucemia mieloide crônica
80	Capítulo 5 Leucemia linfoide crônica



PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatrics, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2023

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino

Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação

Flavia Christina Moitinho Ferreira da Silva – Especialista de Ensino

João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III

Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo

Suellen Duarte – Analista administrativo II

Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenadora



Dr^a. Carla Boquimpani

Hematologista da Oncoclínicas - RJ; especialista em Hematologia e Hemoterapia pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH); diretora técnica assistencial da Fundação Saúde do Estado do Rio de Janeiro; responsável pelo atendimento aos pacientes com leucemia mieloide crônica do HemoRio

Professores



Dr. Rafael Cunha

Hematologista da Oncoclínicas - RJ; membro da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)



Dr. Leonardo Gomes

Hematologista da Oncoclínicas - RJ; hematologista do Hospital Central do Exército



Dr^a. Luciana Conti

Hematologista da Oncoclínicas - RJ; responsável pelo setor de Transplantes de Medula Óssea na Oncoclínicas - RJ, e pelo Centro de Excelência Oncológica; título de Hematologia pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; membro da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) e da European Society of Medical Oncology (ESMO)



Capítulo 1

Linfomas



1 - INTRODUÇÃO

Linfomas são um grupo heterogêneo de doenças clonais que podem ter como sítio primário o sistema linfático, como linfonodos e tecido linfático associado a mucosa, pele ou baço, mas também qualquer órgão, como a tireoide, pulmão, osso, cérebro ou gônadas. Podem estar envolvidos tanto por disseminação linfática quanto por manifestação primária de doença extranodal¹.

O diagnóstico de linfoma é frequentemente feito por exame histopatológico, imunofenotipagem, citogenética, análise molecular e expressão gênica, quando apropriado. O diagnóstico exato do subtipo de linfoma é imprescindível para a definição da conduta acertada. O tratamento depende do subtipo de linfoma e do seu estadiamento¹.

A maior subdivisão dos linfomas é entre linfomas de Hodgkin e linfomas não Hodgkin. A classificação mais recente é da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2017, que leva em consideração a morfologia, o imunofenótipo, as características genéticas e a apresentação clínica².

2 - CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Epidemiologia

Gráfico 1. Frequência relativa de linfomas B em adultos²

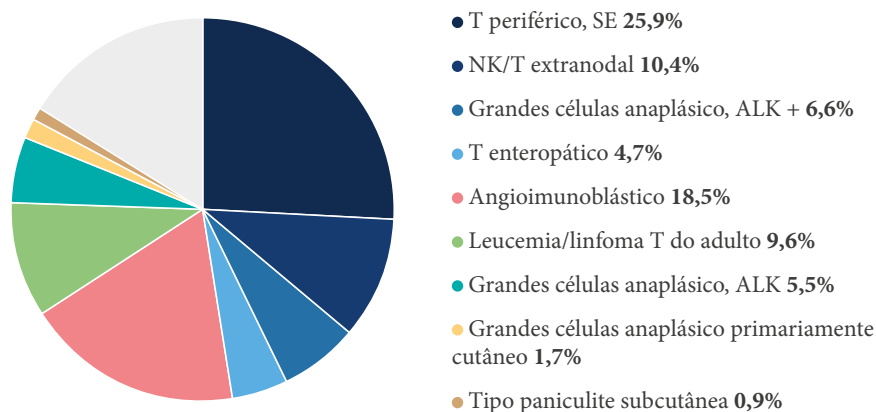
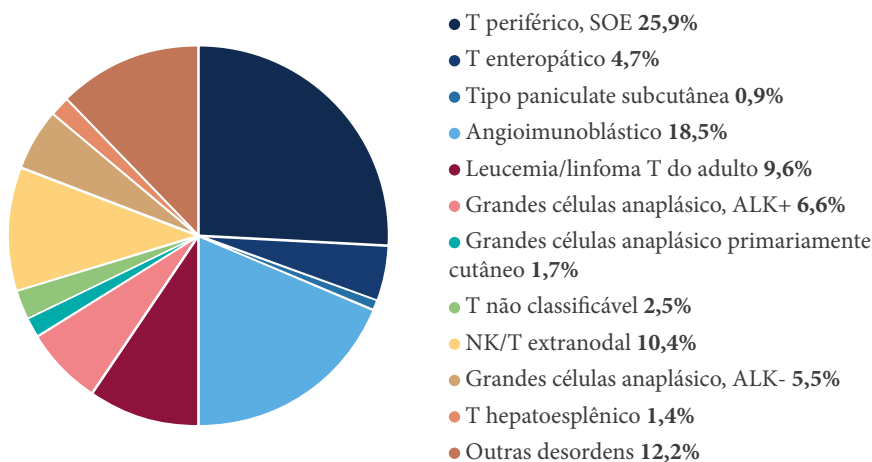


Gráfico 2. Frequência relativa de linfomas T em adultos²



Classificação

Neoplasias linfoides precursoras

- Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B, sem outra especificação (SOE);
- Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com anormalidades genéticas recorrentes;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com t(v;11q23.3); rearranjo KMT2A;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com hiperdiploidia;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com hipodiploidia;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B, tipo BCR-ABL1;
 - Leucemia/linfoma linfoblástica(o) B com iAMP21.
- Leucemia/linfoma linfoblástica(o) T;
 - Leucemia linfoblástica precursora de células T precoce.
- Leucemia/linfoma linfoblástica(o) NK.

Neoplasias de células B maduras

- Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno;
 - Linfocitose de células B monoclonal.

- Leucemia prolinfocítica de células B;
- Linfoma esplênico da zona marginal;
- Leucemia de células pilosas;
- Leucemia/linfoma esplênica(o) de células B, não classificada(o);
 - Linfoma esplênico difuso de células B pequenas da polpa vermelha;
 - Variante de leucemia de células pilosas.
- Linfoma linfoplasmático;
- Gamopatia monoclonal IgM de significância indeterminada;
- Doenças de cadeias pesadas;
 - Doença de cadeia pesada mu;
 - Doença de cadeia pesada gama;
 - Doença de cadeia pesada alfa.
- Linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (linfoma MALT) da zona marginal extranodal;
- Linfoma da zona marginal nodal;
 - Linfoma da zona marginal nodal pediátrico.
- Linfoma folicular;
 - Linfoma folicular testicular;
 - Neoplasia folicular *in situ*;
 - Linfoma folicular do tipo duodenal.
- Linfoma de grandes células B com rearranjo IRF4;
- Linfoma de centrofolicular cutâneo primário;
- Linfoma das células do manto;
 - Linfoma leucêmico não nodal das células do manto;
 - Neoplasia de células do manto *in situ*.
- Linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), SOE;
- Linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos;
- Linfoma difuso primário de grandes células B do SNC;
- Linfoma difuso cutâneo primário de grandes células B, tipo perna;
- Linfoma difuso EBV-positivo de grandes células B, SOE;
- Úlcera mucocutânea EBV-positivo;
- Linfoma difuso de grandes células B associado a inflamação crônica;
 - Linfoma difuso de grandes células B associado a fibrina.

- Granulomatose linfomatoide;
- Linfoma mediastinal primário (tímico) de grandes células B;
- Linfoma intravascular de grandes células B;
- Linfoma ALK-positiva de grandes células B;
- Linfoma plasmablastico;
- Linfoma primário de efusão;
- Desordens linfoproliferativas associadas a HHV8;
 - Doença de Castleman multicêntrica;
 - Linfoma difuso de grandes células B HHV8-positivo, SOE;
 - Desordem linfoproliferativa germinotrópica HHV8-positivo.
- Linfoma de Burkitt;
- Linfoma do tipo Burkitt com aberração de 11q;
- Linfoma de células B de alto grau;
 - Linfoma de células B de alto grau com rearranjos de MYC e BCL2 e/ou BCL6;
 - Linfoma de células B de alto grau, SOE.
- Linfoma de células B, não classificado, com características intermediárias entre DLBCL e linfoma de Hodgkin clássico.

Neoplasias de células T e células NK maduras

- Leucemia prolinfocítica de células T;
- Leucemia prolinfocítica granular de grandes células T;
- Desordem linfoproliferativa crônica de células NK;
- Leucemia agressiva de células NK;
- Doenças linfoproliferativas de células T e células NK EBV-positivo infantis;
 - Linfoma sistêmico de células T EBV-positivo infantil;
 - Infecção crônica ativa por EBV do tipo células T e células NK, forma sistêmica;
 - Desordem linfoproliferativa do tipo hidroa vaciniforme;
 - Alergia severa à picada de mosquito.
- Linfoma/leucemia de células T adulto(a);
- Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal;
- Linfoma de células T intestinais;
 - Linfoma de células T associado a enteropatia;
 - Linfoma monomórfico epiteliotrópico de células T intestinais;
 - Linfoma intestinal de células T, SOE;

- Desordem linfoproliferativa de células T indolentes do trato gastrointestinal.
- Linfoma de células T hepatoesplênicas;
- Linfoma subcutâneo de células T do tipo paniculite;
- Micose fungoide;
- Síndrome de Sézary;
- Desordens linfoproliferativas de células T CD30-positivo cutâneas primárias;
 - Papulose linfomatoide;
 - Linfoma cutâneos primários de grandes células anaplásicas.
- Linfomas cutâneos primários de células T periféricas, subtipos raros;
 - Linfoma cutâneo primário de célula T gama-delta;
 - Linfoma cutâneo primário agressivo epidermotrópico de células T citotóxicas CD8-positivo;
 - Linfoma cutâneo primário acral de células T CD8-positivo;
 - Desordem linfoproliferativa cutânea primária de pequenas/médias células T CD4-positivo.
- Linfoma periférico de células T, SOE;
- Linfoma de células T angioimunoblástico e outros linfomas nodais originados em células T auxiliares foliculares (TFH);
 - Linfoma de células T angioimunoblástico;
 - Linfoma de células T foliculares;
 - Linfoma nodal de células T periféricas com fenótipo TFH.
- Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK-positivo;
- Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK-negativo;
- Linfoma de grandes células anaplásicas associado a implante mamário.

Linfomas de Hodgkin

- Linfoma de Hodgkin de predomínio nodular linfocitário;
- Linfoma de Hodgkin clássico;
 - Linfoma de Hodgkin clássico com esclerose nodular;
 - Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos;
 - Linfoma de Hodgkin clássico com celularidade mista;
 - Linfoma de Hodgkin clássico com depleção linfocitária.

Desordens linfoproliferativas associadas a imunodeficiência

- Doenças linfoproliferativas associadas a desordens imunes primárias;
- Linfomas associados com infecção por HIV;

- Desordens linfoproliferativas pós-transplante (PTLD);
 - PTLD não destrutiva;
 - PTLD polimórfica;
 - PTLD monomórfica (tipos células B e T/NK);
 - PTLD de células B monomórfica;
 - PTLD de células T/NK monomórfica;
 - Linfoma de Hodgkin clássico PTLD.
- Outras desordens linfoproliferativas associadas a imunodeficiência iatrogênica.

Neoplasias histiocíticas e de células dendríticas

- Sarcoma histiocítico;
- Tumores derivados de células de Langerhans;
 - Histiocitose de células de Langerhans;
 - Sarcoma de células de Langerhans.
- Tumor de células dendríticas indeterminado;
- Sarcoma de células dendríticas interdigitadas;
- Sarcoma de células dendríticas foliculares;
 - Sarcoma folicular/fibroblástico de células dendríticas do tipo pseudotumor inflamatório.
- Tumor fibroblástico de células reticulares;
- Xantogranuloma juvenil disseminado;
- Doença de Erdheim-Chester.

3 - LINFOMA DE HODGKIN

O linfoma de Hodgkin é o mais comumente diagnosticado entre o grupo de 20 a 34 anos, contando com 31% dos casos novos. No entanto, pode ser diagnosticado em qualquer faixa etária, desde adolescentes até idosos^{3,4}. Os locais mais comuns de apresentação são o mediastino e a região cervical⁴. A doença *bulky* é definida pelo seu diâmetro transversal maior que 10cm e confere pior prognóstico em pacientes com doença limitada⁴.

Sintomas B – febre, sudorese noturna, perda de peso não explicada maior que 10% do peso corporal – são frequentes em pacientes com estágio avançado ou doença *bulky* e têm valor prognóstico. Portanto, são incluídos no sistema de estadiamento⁵. Prurido refratário e intenso, sem doença dermatológica aparente, pode ser resistente a tratamento tópico e sistêmico, além de ser uma pista precoce para a presença de linfoma de Hodgkin oculto¹.

A biópsia excisional do linfonodo ou do sítio extranodal acometido é o padrão-ouro para definição diagnóstica, uma vez que a arquitetura linfonodal ou do órgão acometido permite a classificação correta do subtipo de linfoma⁵. Ocasionalmente, biópsias guiadas por agulha são adequadas, mas o espécime desse tipo de biópsia é pequeno e frequentemente inadequado para o diagnóstico. Deverá, portanto, ser reservado para situações especiais. Enquanto a biópsia guiada por agulha, em algumas circunstâncias, pode estabelecer o diagnóstico, o aspirado por agulha nunca revela a arquitetura e, portanto, nunca é suficiente para o diagnóstico¹.

Estadiamento e prognóstico

O estadiamento Ann Arbor tem sido usado desde 1989, mas se baseia em metodologias antigas, como biópsia hepática, laparotomia e biópsia de medula óssea, para classificação inicial⁶. Com a incorporação do PET-CT no estadiamento, houve a modernização do estadiamento inicial do linfoma de Hodgkin com a classificação de Lugano, em 2014⁴.

O PET-CT é muito mais sensível e preciso que a tomografia computadorizada (TC), permitindo, inclusive, avançar o estadiamento em até 41% dos pacientes e reduzir o estadiamento em até 10% dos casos. Além disso, a biópsia de medula não é mais indicada nos pacientes estadiados com PET-CT devido a sua alta sensibilidade por identificar envolvimento medular⁷.

Tabela 1. Sistema de estadiamento de Ann Arbor para linfoma de Hodgkin

Estádio	Envolvimento
I	Região linfonodal única (I) ou um sítio extralinfático (I _E)
II	Duas ou mais regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma (II) ou extensão local extralinfática com mais uma ou mais regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma (II _E)
III	Regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III), que podem ser acompanhadas por extensão local extralinfática (III _E)
IV	Envolvimento difuso de um ou mais órgãos ou sítios extralinfáticos
A	Sem sintomas B
B	Presença de pelo menos um desses: perda de peso inexplicável de > 10% em relação à linha de base durante 6 meses anterior ao estadiamento; febre recorrente inexplicável > 38°C; sudorese noturna recorrente

Nota: tumor *bulky* é definido como uma massa de tecido tumoral excedendo 10cm no maior diâmetro ou massa mediastinal excedendo um terço do diâmetro transtorácico máximo medido em uma radiografia torácica pósterio-anterior padrão

Tabela 2. Estadiamento e fatores de risco do linfoma de Hodgkin

Estádio	Envolvimento
Estádio favorável limitado	
I	Um linfonodo ou um grupo de linfonodos adjacentes
II	Dois ou mais grupos nodais no mesmo lado do diafragma
Estádio desfavorável limitado	
I/II	Estádio limitado com fatores de risco adicionais: • > 3-4 áreas linfonodais • ESR (sedimentação de eritrócitos) elevado • Idade avançada • ≥ 1 sítios extranodais • Sintomas B
Estádio avançado	
II <i>bulky</i>	Massa nodal única, em contraste com múltiplos linfonodos menores, de 10cm ou maior que um terço do diâmetro transtorácico em qualquer nível de vértebra torácica
III	Linfonodos em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com comprometimento do baço
IV	Além disso, comprometimento extralinfático não contíguo (por exemplo: metástase pulmonar, hepática ou óssea)
Sufixo A ou B para estágio	
Ausência ou presença de sintomas B (abaixo) qualifica para qualquer estágio como A ou B, respectivamente: 1) Febre: febre inexplicável com temperatura > 38°C 2) Sudorese noturna: suor excessivo 3) Perda de peso: perda de peso inexplicável de > 10% do peso corporal habitual nos 6 meses posteriores ao diagnóstico	

Abreviação: ESR – taxa de sedimentação de eritrócitos

* Fatores de risco são definidos de maneira diferente em vários grupos de estudo

Um número considerável de fatores prognósticos tem sido identificado para doença localizada e varia um pouco entre os diferentes grupos de estudiosos. No entanto, os sintomas B e a doença *bulky* são considerados fatores preditores de recidiva independentes, de forma unânime^{8,9}.

O International Prognostic Score (IPS), identificado para linfoma de Hodgkin avançado, é baseado em sete fatores. A presença de cada fator reduz a progressão livre de doença em, aproximadamente, 7%. Apenas 7% dos pacientes

está entre o grupo de pior prognóstico (cinco a sete fatores) e a progressão livre de doença nesse grupo foi de 42% em cinco anos¹⁰. O consenso em relação aos fatores prognósticos promove uniformidade no desenho de estudos clínicos e interpretação mais fácil dos seus desfechos¹⁰.

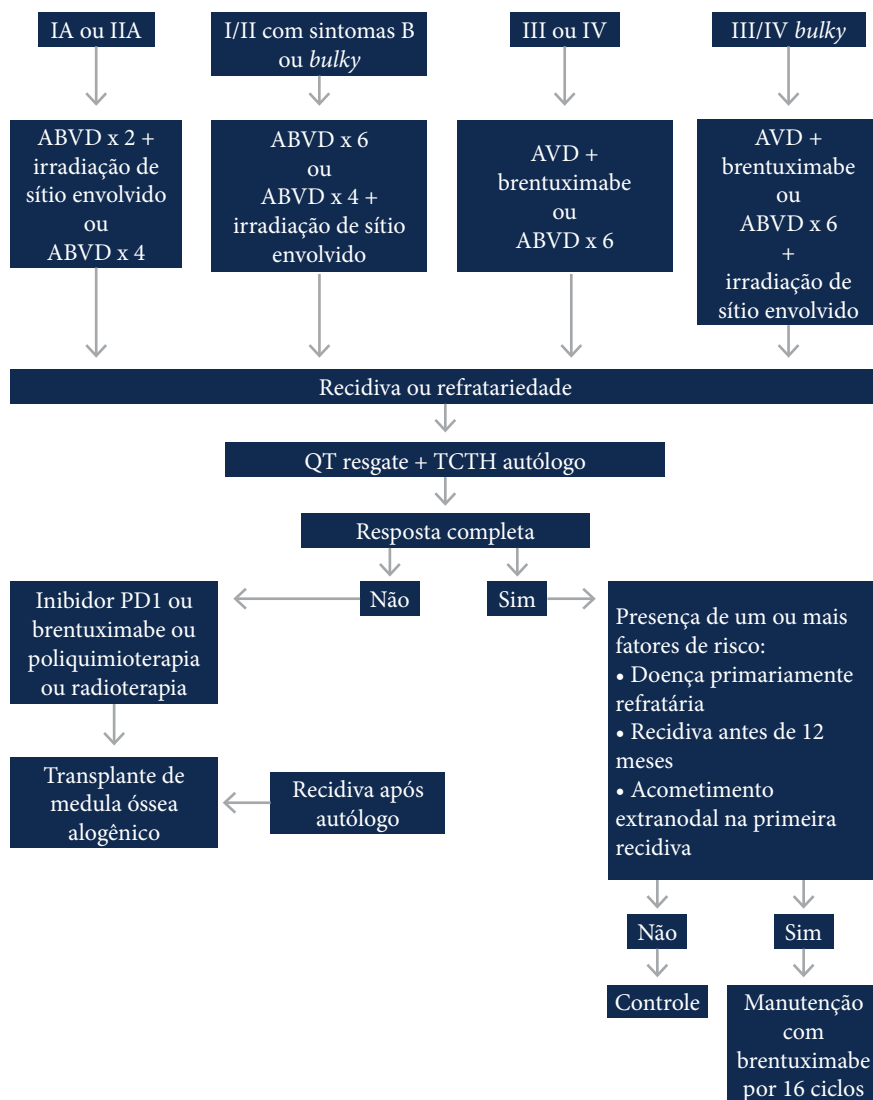
Tabela 3. Fatores de risco desfavoráveis no linfoma de Hodgkin em estágio precoce conforme grupo de estudo

Fator de risco	NCCN	EORTC	GHSG
Idade	-	≥ 50 anos	-
ESR, sintomas B	> 50mm/hora ou qualquer sintoma B	> 50 se A, > 30 se B	> 50 se A, > 30 se B
Doença <i>bulky</i>	MMR > 0,33 ou qualquer sítio ≥ 10cm	MTR > 0,35	MMR > 0,33
Sítios nodais	> 3	> 3	> 2
Doença extranodal	-	-	Qualquer lesão extranodal

Tratamento¹⁰⁻¹³

O maior desafio no tratamento do linfoma de Hodgkin é definir o tratamento com maior taxa de cura e menor toxicidade para os diferentes grupos de pacientes. Dessa forma, o estadiamento e a presença de fatores de risco desfavoráveis é a espinha dorsal na definição da combinação de quimioterapia com radioterapia, quimioterapia apenas e na escolha das drogas¹⁰. A terapia adaptada à resposta usando o PET-CT interino é uma abordagem promissora na tentativa de reduzir morte por toxicidade tardia, reservando a radioterapia apenas para os pacientes de maior risco^{8,13,14}.

Figura 1. Algoritmo de tratamento do linfoma de Hodgkin



4 - LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

O linfoma de células do manto (LCM) é um subtipo de linfomas B incurável, definido pela translocação (11;14) e resultando na expressão da ciclina D1². Historicamente reconhecido como um linfoma agressivo, requerendo tratamento no momento do diagnóstico, o linfoma de células do manto é uma

doença heterogênea, com apresentação clínica e fatores de riscos biológicos variáveis. Dessa forma, a abordagem terapêutica também varia¹⁵.

Apesar da evolução na compreensão da biologia da doença e do desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes, resultando na melhora da sobrevida, os pacientes continuam tendo um prognóstico ruim¹⁵.

Há três apresentações clínicas principais: a forma blastoide, com evolução agressiva; a forma nodal, menos agressiva que a blastoide, mas também tem desfecho desfavorável; e a forma leucêmica não nodal, que se assemelha à leucemia linfocítica crônica (LLC). Nesse último caso, os critérios para início de tratamento são os mesmos utilizados para a LLC¹⁶.

Marcadores prognósticos

Um número de características clínicas e biológicas são prognósticas no LCM. Os fatores mais importantes e rotineiramente disponíveis são o Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)¹⁷ e a taxa de proliferação tumoral pelo ki67^{18,19}. Há, ainda, o MIPIc, que combina fatores do MIPI com o ki67. No entanto, o MIPIc ainda não foi estudado prospectivamente para direcionar decisões terapêuticas e sua relevância a novas terapias é desconhecida²⁰.

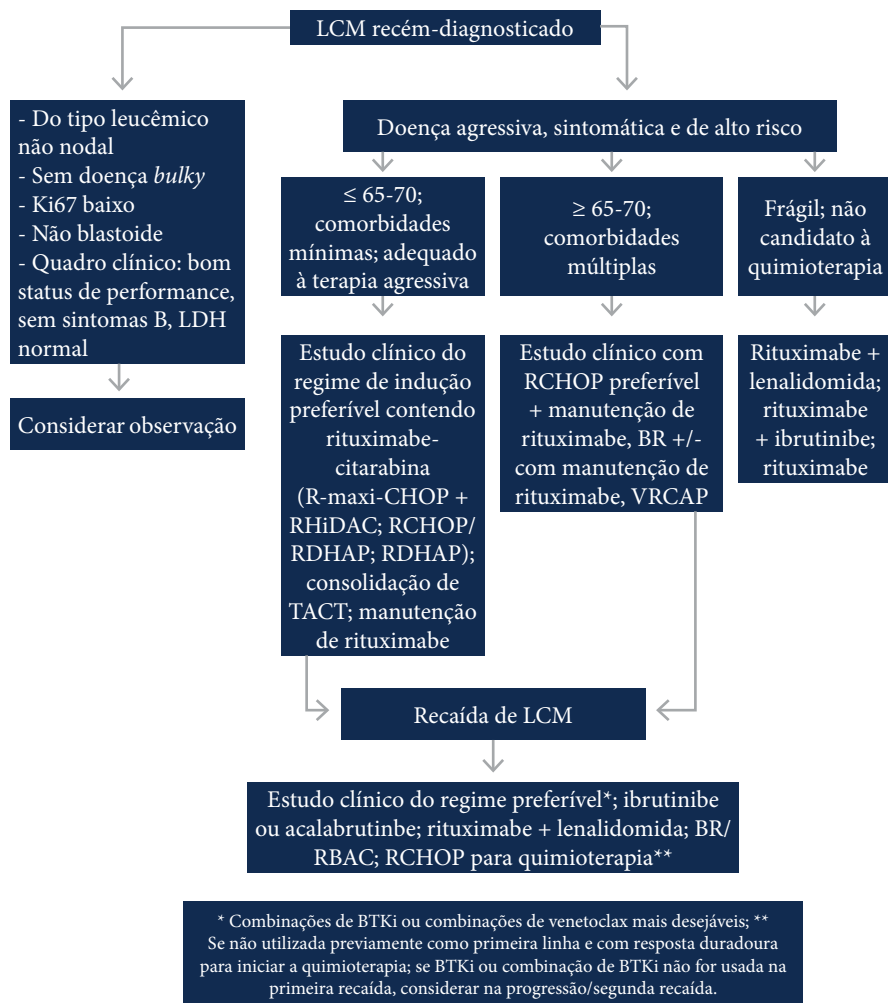
Há um número significativo de anormalidades genéticas associadas a um pior desfecho. O TP53 mutado foi identificado como um fator prognóstico independente, com impacto na sobrevida global (SG), e está associado a forma clínica blastoide da doença, alto ki67 e alto risco de MIPI e de MIPIc. Pacientes com essa mutação têm resultados inferiores após indução e após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), definindo um grupo de muito alto risco^{21,22}.

Apesar de os vários fatores prognósticos descritos identificarem grupos de alto risco e resultados inferiores às terapias existentes, nenhum desses marcadores é usado até o momento na prática clínica para guiar a decisão terapêutica.

Tratamento¹⁵

Exceto a apresentação clínica leucêmica não nodal, que se assemelha à LLC e poderá, portanto, ser apenas observada, as demais apresentações do linfoma de células do manto demandam tratamento ao diagnóstico. A escolha terapêutica será guiada pelo PS (performance status) e pelas comorbidades do paciente em questão¹⁵.

Figura 2. Algoritmo de tratamento de LCM



TACT = transplante autólogo de células-tronco; BR = bendamustina e rituximabe; BTKi = inibidor de tirosina quinase de Bruton; LDH = lactato desidrogenase; RBAC = rituximabe, bendamustina e citarabina; RCHOP = rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e prednisona; RDHAP = rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina; RHidAC = rituximabe, alta dose de citarabina; R-maxi-CHOP = dose intensificada de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona; VRCAP = ciclofosfamida, doxorrubicina, bortezomibe e prednisona

5 - LINFOMA FOLICULAR

O linfoma folicular é o segundo linfoma mais diagnosticado nos Estados Unidos e no Oeste Europeu. Corresponde a aproximadamente 35% de todos os linfomas não Hodgkin e a 70% dos linfomas indolentes. A idade média ao

diagnóstico é de 65 anos e a incidência é discretamente maior entre parentes com a mesma doença²³. Aproximadamente 85% dos pacientes com linfoma folicular têm t(14;18), o que resulta na superexpressão da proteína BCL-2, um membro da família de proteínas que bloqueia a apoptose celular²³.

Os pacientes com linfoma folicular geralmente se apresentam com linfadenomegalia assintomática, que podem aumentar e diminuir por anos. O envolvimento da medula óssea ocorre em, pelo menos, 70% dos casos, enquanto o envolvimento de outros órgãos é incomum. Esse é o motivo pelo qual a biópsia de medula óssea deve ser incluída em todos os pacientes na avaliação diagnóstica inicial²⁴. Menos de 20% têm sintomas B e menos de 20% têm desidrogenase láctica (DHL) aumentada. Uma apresentação rara da doença é no intestino, que ganhou classificação independente pela OMS, em 2017: o linfoma folicular duodenal. Nesse caso, frequentemente, o estágio é precoce e o prognóstico, favorável²⁵.

Segundo a classificação da OMS, o linfoma folicular é dividido em graus I, II, IIIa e IIIb, de acordo com o número de centroblastos por campo. O linfoma folicular grau IIIb é clínica e biologicamente mais parecido com o linfoma difuso de grandes células B e deve ser tratado como tal.

A transformação histológica do linfoma folicular para difuso de grandes células B ocorre em 10% a 70% dos pacientes ao longo do tempo, com um risco anual de 2%. A transformação é associada com progressão rápida da linfonomegalia, doença extranodal, sintomas B, hipercalcemia, DHL elevada, alto risco no Folicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) e não resposta à terapia inicial^{26,27}. O PET-CT é recomendado como rotina no estadiamento inicial, sendo mandatório para confirmar doença localizada (estádios I e II) antes da radioterapia²⁴.

Prognóstico

O FLIPI foi desenvolvido na era pré-rituximabe. Uma versão modificada (FLIPI-2) também avalia cinco parâmetros, com alguma sobreposição do FLIPI. A utilidade do FLIPI-2 comparada ao FLIPI permanece incerta e o FLIPI continua sendo um modelo prognóstico útil na era rituximabe²⁸⁻³⁰. Há, ainda, o simplificado PRIMA-PI, que tem sido sugerido para pacientes que requerem tratamento^{24,31}.

Há outros modelos prognósticos, como o GELF³², que contempla carga tumoral e sintomas clínicos. Além desse, há modelos que associam painéis genéticos e outros mais simples, que contemplam apenas beta-2-microglobulina (B2M) e a presença de infiltração medular.

Tabela 4. Fatores de risco no FLIPI, no FLIPI-2 e no PRIMA-PI e critérios do GELF

Parâmetro	Definição de fatores de risco		
	FLIPI	FLIPI-2	PRIMA-PI
Sítios nodais	> 4 regiões de linfonodos	Diâmetro do maior linfonodo > 6cm	-
Idade	> 60 anos	> 60 anos	-
Marcador sérico	DHL elevada	B2M elevada	B2M elevada
Estádio	Estádio III-IV avançado (classificação de Ann Arbor)	Comprometimento de medula óssea	Comprometimento de medula óssea
Hemoglobina	< 12g/dl	< 12g/dl	-
FLIPI/FLIPI-2		PRIMA-PI	
• Baixo risco: 0 a 1 fator de risco • Risco intermediário: 2 fatores de risco • Alto risco: 3 a 5 fatores de risco		• Baixo risco: B2M normal e sem comprometimento de medula óssea • Risco intermediário: B2M normal e com comprometimento de medula óssea • Alto risco: B2M elevado	
Critérios do GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) para carga tumoral elevada			
• Linfoma em qualquer sítio maior que 7cm • Linfomas em três ou mais sítios maiores que 3cm • Sintomas B • Baço abaixo da linha umbilical • Sintomas compressivos • Efusões pleurais ou peritoneais • Mais de 5 mil células tumorais por mm³ • Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 1 mil por mm³ • Contagem de plaquetas abaixo de 100 mil por mm³			

Tratamento

O tratamento do linfoma folicular é o mais desafiador, uma vez que estamos diante de uma doença que não tem cura e acomete pacientes com uma expectativa de vida ainda longa. Desse modo, o grande desafio é escolher o melhor momento para iniciar um tratamento e a sequência de tratamento adequada para que não haja impacto negativo na SG.

Tratamento inicial para doença limitada

Menos de 10% dos pacientes com linfoma folicular têm doença em estágio I/II³³. A radioterapia é, geralmente, o tratamento de escolha na doença localizada e resulta em uma taxa de SG em dez anos de 60% a 80%, com mediana de sobrevida de aproximadamente 19 anos³⁴. A dose de 24Gy é altamente efetiva e não há benefício com doses maiores³⁵.

Um estudo prospectivo recente, que compara radioterapia isolada com radioterapia combinada à quimioterapia ou imunoquimioterapia, demonstrou melhora na sobrevida livre de progressão (SLP) com terapia sistêmica combinada à radioterapia, se comparada à radioterapia isolada (SLP em dez anos de 59% e 41%, respectivamente), mas sem impacto na SG³⁶.

Pacientes em estágio limitado podem também ser observados, sem tratamento inicial com radioterapia. Há uma publicação, cuja mediana de SG de pacientes com doença limitada não tratados foi de 19 anos. Em uma mediana de acompanhamento de sete anos, 63% dos pacientes não necessitaram de tratamento³⁷.

Em uma análise recente, com pacientes com doença limitada estadiada com PET-CT antes da radioterapia, foi reportada SG em três anos após recidiva de 91,4%³⁸. A SG foi pior para os que recidivaram antes de 12 meses do diagnóstico *versus* após 12 meses (88,7% *versus* 97,6%, respectivamente).

Nos casos de doença localizada (estádio I e II), mas com alta carga tumoral e característica prognóstica adversa, ou quando a irradiação não é possível, o tratamento sistêmico indicado, sendo igual ao dos casos de doença avançada, deve ser aplicado²⁴.

Apesar do desfecho favorável e da baixa toxicidade associada com a irradiação, a maioria dos pacientes com doença limitada tratados nos Estados Unidos não faz radioterapia, mas, sim, monoterapia com rituximabe ou quimioimunoterapia³³.

Tratamento inicial para doença avançada

A maioria dos pacientes com linfoma folicular se apresenta ao diagnóstico com doença avançada e isso não significa que eles necessitem de tratamento imediato, a menos que apresentem sintomas relacionados a doença nodal, comprometimento de órgão vital, sintomas B, doença extranodal sintomática ou citopenias.

A abordagem de acompanhamento clínico sem tratamento é embasada por estudos clínicos randomizados e prospectivos, que comparam a observação com tratamento imediato. Um dos maiores estudos compara tratamento imediato com clorambucil com observação³⁹. Após uma mediana de acompanhamento de 16 anos, não houve diferença na SG entre os dois grupos. Resultados similares foram encontrados em outros estudos prospectivos³².

A maior questão é se o rituximabe pode mudar essa abordagem e resultar em um benefício com o tratamento precoce de pacientes assintomáticos. Um estudo prospectivo que comparou observação com rituximabe em monoterapia ou rituximabe seguido de manutenção em pacientes previamente não tratados não mostrou diferença na SG, bem como na incidência de transformação histológica⁴⁰. Importantes questões, como tempo para segunda terapia, custo, toxicidade e resposta a tratamentos futuros, não foram endereçadas nesse estudo⁴¹.

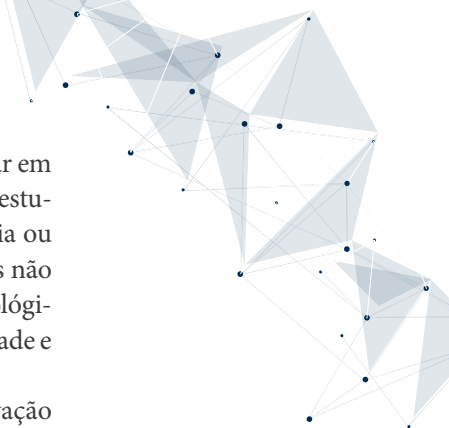
O estudo RESORT avaliou de forma prospectiva e randomizada observação e retratamento após progressão ou manutenção com rituximabe por dois anos, após tratamento inicial com rituximabe em monoterapia por quatro semanas em grupo de pacientes de risco favorável. Nenhuma diferença na transformação histológica, tempo de falência do tratamento ou SG foi encontrada, mas, no braço da manutenção com rituximabe, mais doses desse medicamento foram administradas. Houve uma diferença no tempo para terapia citotóxica em favor do braço com manutenção com rituximabe⁴². Portanto, a observação permanece como uma recomendação apropriada para muitos pacientes recém-diagnosticados. Se a monoterapia com rituximabe for utilizada, o retratamento na progressão é provavelmente tão efetivo quanto os dois anos de manutenção.

Apesar de o rituximabe não estar indicado para pacientes assintomáticos, sem sintomas relacionados à doença ou a complicações, ele tem mudado o paradigma no tratamento do linfoma folicular. A melhora na sobrevida de pacientes com linfoma folicular nos últimos 20 anos é devido ao uso da terapia baseada no anticorpo anti-CD20⁴³. O benefício de adicionar o rituximabe à quimioterapia no tratamento inicial da doença avançada tem sido demonstrado em múltiplos estudos clínicos randomizados⁴⁴⁻⁴⁸. Todos esses trabalhos têm demonstrado melhora na taxa de resposta, no tempo para progressão e na SG no braço com rituximabe mais quimioterapia.

O PET-CT é preditivo, quando realizado após o quarto ciclo e ao final do tratamento. A SLP em dois anos é significativamente maior para os pacientes com PET-CT negativo, quando feito após quatro ciclos ou ao final do tratamento. A SG também é maior para aqueles que têm PET-CT negativo nos mesmos momentos descritos anteriormente^{49,50}.

Em adição ao rituximabe, avanços na quimioterapia têm melhorado o desfecho no linfoma folicular. Bendamustina com rituximabe (B-R) foi comparada ao RCHOP em um estudo de fase III, randomizado, com 513 pacientes com doença avançada e linfoma indolente, cuja maioria era linfoma folicular⁵¹. B-R resultou em uma mediana de SLP superior, com menos toxicidade, incluindo menores taxas de neutropenia e leucopenia graus 3 e 4. Não houve diferença na SG durante a mediana de acompanhamento de 45 meses.

O estudo BRIGHT demonstrou não inferioridade do R-B em relação ao R-CHOP e ao R-COP, e o B-R apresentou taxas de resposta completa e global



similares aos outros dois protocolos⁵². A SLP foi mais longa no grupo B-R, mas a SG foi similar e mais neoplasias secundárias foram observadas em pacientes tratados com B-R⁵³. Esses estudos suportam a escolha do protocolo B-R como primeira linha no linfoma folicular. Entretanto, resultados do estudo BRIEF demonstraram inaceitável mortalidade relacionada ao tratamento com bendamustina em pacientes com mais de 60 anos e pouca carga tumoral⁵⁴.

Outro estudo randomizado, de fase III, comparou tratamento inicial em pacientes estágio II a IV com linfoma folicular com R-CHOP ou R-COP ou R-fludarabina-mitoxantrona (R-FM). Ambos, R-CHOP e R-FM, foram superiores ao R-COP em relação à SLP e ao tempo para falência do tratamento em três anos, mas não houve diferença em relação à SG. O atual impacto desse estudo ainda está incerto, dado os resultados dos estudos que comparam R-CHOP e R-B⁵⁵. No entanto, esse estudo é relevante devido ao reconhecimento do aumento de toxicidade em pacientes mais idosos com a bendamustina. Regimes como R-CHOP e R-COP ainda podem permanecer relevantes em pacientes idosos.

Vários outros anticorpos monoclonais anti-CD20 têm sido avaliados no linfoma folicular. Um desses anticorpos é o obinutuzumabe, que foi avaliado em um estudo de fase III comparando quimioimunoterapia com obinutuzumabe ou rituximabe para pacientes previamente não tratados⁵⁶. As opções de quimioterapia eram bendamustina, CHOP ou COP, seguidas de dois anos de manutenção com os anticorpos monoclonais em questão. A taxa de resposta e SG foram similares, contudo, a SLP foi maior para os pacientes que receberam o obinutuzumabe. Benefício similar foi observado com os três regimes de quimioterapia combinados ao obinutuzumabe⁵⁷.

Não houve diferença na SG entre os braços de rituximabe e obinutuzumabe. Graus 3 a 5 de eventos adversos (citopenias) foram mais frequentes no braço R-CHOP, enquanto graus 3 a 5 de infecção e malignidades secundárias foram mais frequentes no braço bendamustina. Mortes foram mais frequentes em pacientes tratados com bendamustina. A combinação de bendamustina e obinutuzumabe foi aprovada pelo FDA para pacientes com linfoma folicular previamente não tratados, mas a toxicidade do regime deve ser pesada com cuidado devido à ausência de benefício na SG.

O rituximabe em monoterapia tem sido usado em primeira linha em pacientes com linfoma indolente e a taxa de resposta global é de, aproximadamente, 70% e a taxa de resposta completa tem sido demonstrada como maior que 30%⁵⁸⁻⁶⁰. O dado mais impressionante do uso do rituximabe em monoterapia é a atualização do estudo SAKK⁶¹. Nesse estudo, 202 pacientes receberam quatro doses, uma vez por semana, do rituximabe. Pacientes com doença estável ou resposta melhor (151 pacientes) eram randomizados entre observação ou quatro doses de manutenção de rituximabe, administradas com dois meses de intervalo. Em uma mediana de acompanhamento de 35 meses, pacientes que

receberam manutenção com rituximabe tiveram aumento em duas vezes na sobrevida livre de eventos (23 *versus* 12 meses). Agora, com acompanhamento mais longo, 35% de todos os respondedores permaneceram em remissão após oito anos e 45% dos pacientes recém-diagnosticados nesse estudo permaneceram em remissão após oito anos, com a manutenção adicional de rituximabe.

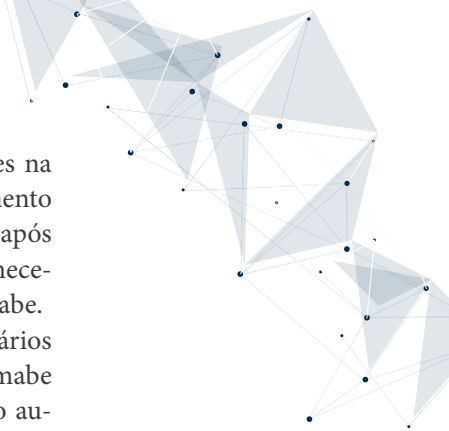
A manutenção após quimioimunoterapia tem sido examinada em vários estudos grandes e randomizados⁶². Enquanto a manutenção com rituximabe parece melhorar as taxas de SLP, as toxicidades, embora toleráveis, estão aumentadas e o efeito sobre a SG não está claro até o momento. Portanto, o papel da manutenção permanece incerto.

Imunomoduladores estão sendo examinados em associação ao rituximabe com o objetivo de melhorar a atividade. A combinação mais impressionante é da lenalidomida com o rituximabe (R2). O estudo de fase II dessa combinação em pacientes virgens de tratamento reportou uma taxa de resposta global de 95%. A taxa de resposta completa foi de 72%. A SLP em dois anos e em cinco anos foram, respectivamente, de 86% e 70%. A SG em cinco anos, de 100%⁶³. No estudo de fase III, comparando quimioimunoterapia ao R2, as taxas de resposta e de SLP em três anos foram similares nos dois braços⁶⁴. Apesar de ser um protocolo viável para tratamento em primeira linha e livre de quimioterapia, está aprovado no Brasil apenas no cenário recaído ou refratário.

A transformação para um subtipo histológico de alto grau, como o linfoma difuso de grandes células B, faz parte da história natural do linfoma folicular. O risco é de 2% por ano após o diagnóstico⁶⁵. A alta incidência de transformação histológica tem sido reportada em pacientes que progridem dentro de 24 meses do tratamento com bendamustina e rituximabe e de manutenção com rituximabe. Em uma análise retrospectiva recente, 13% desses pacientes progrediram precocemente e 76% deles tinham transformação histológica⁶⁶.

Um subgrupo de pacientes com linfoma folicular que se transformou em um linfoma mais agressivo responde à quimioterapia com protocolo R-CHOP, particularmente aqueles virgens de tratamento. De 30% a 50% podem ficar curados com quimioterapia em altas doses, seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas⁶⁷.

Estudos retrospectivos de pacientes na era do rituximabe com transformação histológica sugerem que consolidação da remissão com transplante autólogo de medula óssea após quimioimunoterapia leva a um resultado melhor que a quimioimunoterapia apenas, com uma SG em cinco anos de 55% *versus* 40%⁶⁸. Entretanto, melhores resultados, com SG em cinco anos de 64%, têm sido vistos com tratamento com R-CHOP apenas, sem a consolidação com transplante autólogo, em pacientes que eram virgens de tratamento⁶⁹. Os pacientes que se apresentam com transformação têm uma SG em cinco anos maior do que aqueles que transformam mais tardiamente (84% e 51%, respectivamente)⁷⁰.



A nossa prática é consolidar com transplante autólogo após R-CHOP se o paciente apresentar a transformação após o primeiro tratamento. Enquanto os pacientes virgens de tratamento, no momento da transformação, são tratados com R-CHOP apenas caso atinjam resposta completa.

Tratamento de linfoma folicular recidivado

Na suspeita de recidiva ou progressão, é fortemente recomendada nova biópsia para excluir a possibilidade de transformação histológica. Pode ser muito útil que ela seja guiada pelo PET-CT no local de maior metabolismo²⁴. Quando pacientes recidivados requerem tratamento (sintomas B, citopenias, doença *bulky*, comprometimento de órgão vital, ascite, derrame pleural ou progressão rápida), existem muitas opções, variando desde rituximabe em monoterapia a transplante de medula óssea. Há, também, a possibilidade de apenas observar nos casos assintomáticos com baixa carga tumoral e confirmação por histologia de não haver transformação²⁴.

Nos pacientes refratários ao rituximabe ou nos casos de duração de remissão menor que seis meses, que fazem uso de obinutuzumabe, a taxa de resposta foi de 55%, com mediana de SLP de 11,9 meses⁷¹. Estudos com obinutuzumabe combinado à quimioterapia têm mostrado 93% a 98% de taxa de resposta nos pacientes recidivados e refratários⁷².

A bendamustina associada ao obinutuzumabe por seis ciclos, seguida de manutenção com obinutuzumabe por dois anos, foi superior que a bendamustina em monoterapia, com toxicidade similar. A SLP para essa combinação foi de 26 meses *versus* 14 meses e ainda houve vantagem na SG a favor da combinação⁷³.

A lenalidomida e o rituximabe (R2), já mencionados no cenário de primeira linha, também foram estudados na recaída ou refratariedade. A taxa de resposta global é alta com o R2 (70% *versus* 53%) e o tempo para progressão foi um ano mais longo⁷⁴. Melhora na mediana de SLP foi descrita com a combinação (39% *versus* 14%), mas sem diferença na SG.

O linfoma folicular é extremamente responsivo à radioterapia (RT). Baixa dose de RT, por exemplo, de 4Gy, pode ser usada como palição para os pacientes que têm sintomas relacionados a doença nodal especificamente localizada⁷⁵.

O único estudo de fase III, randomizado – o CUP – comparou transplante autólogo com quimioterapia convencional no cenário de recidiva e demonstrou alta SLP e SG a favor do transplante autólogo⁷⁶. Infelizmente, como no caso do transplante autólogo em primeira remissão, têm sido reportados casos de malignidades secundárias, incluindo tumores sólidos, mielodisplasia e leucemias agudas após esse procedimento. Dados gerados pelo Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) e pelo National Lympho Care Study sugerem que pacientes com recidiva precoce submetidos ao transplante autólogo têm melhor SG em cinco anos, quando comparados

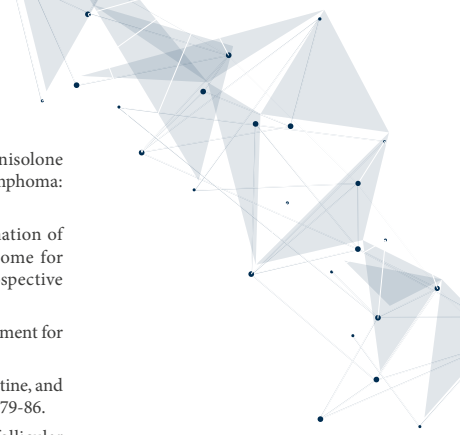
aos que não são submetidos ao procedimento (73% *versus* 60%)⁷⁷. O transplante alogênico é uma opção de tratamento curativo, principalmente, para pacientes jovens com doença mais resistente.

A manutenção com rituximabe no contexto da recidiva, baseada na metanálise, prolonga SLP e SG mesmo após quimioimunoterapia de resgate. No entanto, a manutenção na segunda linha de tratamento não foi investigada nos pacientes que foram submetidos a ela na primeira linha^{24,78}. Há, ainda, múltiplas abordagens novas sendo estudadas para o linfoma folicular, incluindo anticorpos monoclonais, vacinas, agentes imunomoduladores, inibidores de quinase, como inibidores PI3, e CAR-T Cell.

REFERÊNCIAS

1. Foon KA, Ghobrial I, Geskin LJ et al. The Non-Hodgkin Lymphomas. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ et al (eds.). Williams Hematology. 7ª ed. Nova Iorque: McGraw Hills; 2006. p. 1407-59.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasms, WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, 2017; pp.190-8.
3. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005 Sep 10;23(26):6400-8.
4. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018;68:116-32.
5. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. Cancer. 1985;56:2874-80.
6. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. J Clin Oncol. 1989;7:1630-6.
7. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. Lancet. 2021 Oct 23;398(10310):1518-27.
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32:3059-68.
9. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32:3048-58.
10. Spinner MA, Advani RH, Connors JM et al. New treatment algorithms in Hodgkin Lymphoma: too much or too little? ASCO Educational Book. 2018;38:626-36.
11. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):331-44.
12. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 2015 May 9;385(9980):1853-62.
13. Kumar A, Casulo C, Advani RH et al. Brentuximab vedotin combined with chemotherapy in patients with newly diagnosed early-stage, unfavorable-risk Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2021 Jul 10;39(20):2257-65.
14. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1598-607.
15. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. Blood. 2018;132:1647-56.
16. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
17. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al; European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111(2):558-65.
18. Martinez A, Bellosillo B, Bosch F et al. Nuclear surviving expression in mantle cell lymphoma is associated with cell proliferation and survival. Am J Pathol. 2004;164(2):501-10.
19. Raty R, Franssila K, Joensuu H et al. Ki67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. Eur J Haematol. 2002;69(1):11-20.

20. Hoster E, Rosenwald A, Berger F et al. Prognostic value of ki67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1386-94.
21. Delfau-Larue M-H, Klapper W, Berger F et al; European Mantle Cell Lymphoma Network. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood.* 2015;126(5):604-11.
22. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemioimmunotherapy. *Blood.* 2017;130(17):1903-10.
23. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2020;95:316-27.
24. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):298-308.
25. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol.* 2011;29:1445-51.
26. Freedman AS. Biology and management of histologic transformation of indolent lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;314-20.
27. Montoto S, Davies AJ, Matthews J et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:2426-33.
28. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol.* 2009;27:4555-62.
29. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol.* 2013;24:441-8.
30. Buske C, Hoster E, Dreyling M et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood.* 2006;108:1504-8.
31. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood.* 2018;132(1):49-58.
32. Brice P, Bastion Y, Lepage E et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, pre-dnimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.* *J Clin Oncol.* 1997;15:1110-7.
33. Friedberg J, Huang J, Dillon H et al. Initial therapeutic strategy in follicular lymphoma: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(suppl. 18):7527.
34. Guadagnolo BA, Li S, Neuberger D et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:928-34.
35. Lowry L, Smith P, Qian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011;100:86-92.
36. MacManus M, Fisher R, Roos D et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol.* 2018;36: 2918-25.
37. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1454-9.
38. Binkley MS, Brady JL, Hajj C et al. Salvage treatment and survival for relapsed follicular lymphoma following primary radiation therapy: a collaborative study on behalf of ILROG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104:522-9.
39. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:516-22.
40. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:424-35.
41. Ardeshtna K, Smith P, Qian W et al. An intergroup randomised trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grades 1, 2 and 3a): a preliminary analysis. *Blood.* 2010;116(21):6.
42. Kahl BS, Hong F, Williams ME et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol.* 2014;32:3096-102.
43. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:8447-52.

- 
44. Herold M, Haas A, Srock S et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:1986-992.
 45. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005;106:3725-32.
 46. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417-23.
 47. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:4579-86.
 48. Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood.* 2008;112:4824-31.
 49. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A et al. Impact of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol.* 2012;30:4317-22.
 50. Luminari S, Biasoli I, Versari A et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol.* 2014;25:442-7.
 51. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203-10.
 52. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014;123:2944-52.
 53. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2019;37:984-91.
 54. Gyan E, Sonet A, Brice P et al. Bendamustine and rituximab in elderly patients with low-tumour burden follicular lymphoma: results of the LYSA phase II BRIEF study. *Br J Haematol.* 2018;183:76-86.
 55. Luminari S, Ferrari A, Manni M et al. Long-term results of the FOLL05 trial comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:689-96.
 56. Marcus R, Davies A, Ando K et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1331-44.
 57. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol.* 2018;36:2395-404.
 58. Colombat P, Salles G, Brousse N et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood.* 2001;97:101-6.
 59. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 2004;103:4416-23.
 60. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:1103-8.
 61. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010;28:4480-4.
 62. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:42-51.
 63. Martin P, Jung SH, Pitcher B et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol.* 2017;28:2806-12.
 64. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;379:934-47.
 65. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of research excellence molecular epidemiology resource. *J Clin Oncol.* 2013;31:3272-8.

66. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*. 2019;134:761-4.
67. Madsen C, Pedersen MB, Vase MO et al. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol*. 2015;26:393-9.
68. Villa D, Crump M, Panzarella T et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol*. 2013;31:1164-71.
69. Gleeson M, Hawkes EA, Peckitt C et al. Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era: the Royal Marsden experience 2003-2013. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:1805-13.
70. Rusconi C, Anastasia A, Chiarenza A et al. Outcome of transformed follicular lymphoma worsens according to the timing of transformation and to the number of previous therapies: a retrospective multicenter study on behalf of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol*. 2019;185:713-7.
71. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Celigny P et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol*. 2013;31:2920-6.
72. Radford J, Davies A, Cartron G et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood*. 2013;122:1137-43.
73. Cheson BD, Chua N, Mayer J et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018;36:2259-66.
74. Leonard JP, Jung SH, Johnson J et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:3635-40.
75. Russo AL, Chen YH, Martin NE et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-Hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:121-7.
76. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:3918-27.
77. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1163-71.
78. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1799-806.



Capítulo 2

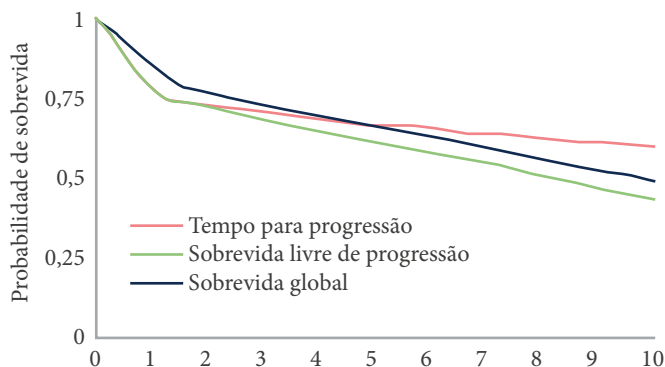
Linfoma difuso de grandes células

1 - INTRODUÇÃO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), com cerca de 150 mil novos casos anualmente em todo o mundo, representa quase 30% de todos os casos de linfomas não Hodgkin. Os pacientes geralmente apresentam linfadenopatia progressiva, doença extranodal ou ambos e requerem terapia. Apesar do estágio avançado em apresentação na maioria dos pacientes, mais de 60% podem ser curados com R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) (figura3).

Figura 3. Curva de sobrevida de pacientes recentemente diagnosticados com LDGCB tratados com R-CHOP

Resultados de pacientes com LDGCB



Pacientes com falha de tratamento após R-CHOP geralmente têm um resultado ruim, em particular, aqueles com doença refratária à terapia de primeira linha ou terapias subsequentes, embora alguns pacientes possam ter uma remissão durável e serem curados após terapias secundárias. Nas últimas duas décadas, *insights* aprimorados em LDGCB, em termos de epidemiologia, fatores prognósticos e heterogeneidade biológica, levaram a um refinamento da classificação da doença e ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

2 - CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA E MOLECULAR

O diagnóstico de linfomas difusos de grandes células B depende de um exame detalhado do tecido tumoral, melhor obtido por meio de uma amostra de biópsia excisional avaliada por um especialista hematopatologista. Além das características morfológicas, uma classificação precisa do linfoma requer testes

especializados, incluindo imuno-histoquímica, citometria de fluxo, hibridização fluorescente *in situ* (FISH) e teste molecular.

As amostras de biópsia obtidas por aspiração com agulha fina são inadequadas para a avaliação patológica. A classificação atualizada da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹ refinou a categorização de linfomas de células B, que são uma coleção heterogênea de entidades clinicopatológicas, dos quais o linfoma difuso de grandes células B, não especificado de outra forma (LDGCB, SOE), é o mais comum.

O perfil de expressão gênica delineou dois subtipos moleculares distintos de LDGCB: o centro germinativo do subtipo de células B (GCB) e o subtipo semelhante a células B ativadas (ABC). De 10% a 15% dos casos são inclassificáveis². Acredita-se que esses subtipos surjam de diferentes estágios de diferenciação linfóide (célula de origem), dependendo de mecanismos oncogênicos separados, com o subtipo ABC tendo um resultado inferior (sobrevida livre de progressão – SLP – de três anos, aproximadamente, de 40% a 50% *versus* 75% com o subtipo GCB).

O subtipo ABC de LDGCB é caracterizado pela sinalização crônica do receptor de células B e pela ativação de fator nuclear κ B, enquanto o subtipo GCB expressa genes comumente detectados em células B do centro germinativo, incluindo BCL6 e EZH2. Essa distinção fenotípica é relevante porque os agentes direcionados podem ser preferencialmente ativos em um subtipo, apesar de o perfil de expressão gênica raramente ser realizado na prática clínica.

Além da heterogeneidade molecular do LDGCB descrita acima, rearranjos genéticos recorrentes de significado clínico podem ser detectados por FISH. Um rearranjo MYC é visto em 12% dos casos, enquanto um rearranjo MYC concorrente com um rearranjo em BCL2, em BCL6 ou em ambos ocorre em 4% a 8% dos casos com características morfológicas de LDGCB, a maioria dos quais são do subtipo GCB, no qual os rearranjos BCL2 ocorrem exclusivamente. Esses casos são agora classificados como linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6, comumente referidos como linfoma *double* ou *triple-hit* e estão associados a um resultado ruim após R-CHOP³.

Os dados sugerem que os resultados adversos associados ao linfoma de células B de alto grau *double* ou *triple-hit* são principalmente evidentes quando o MYC é translocado com um parceiro do gene de imunoglobulina (raramente avaliado na prática clínica) e que rearranjos simultâneos envolvendo BCL2 ou BCL6 têm prognóstico semelhante. Série retrospectiva sugerindo que R-CHOP pode ser insuficiente em tais casos levou ao uso de terapias mais intensivas, tais como etoposídeo ajustado por dose, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina com rituximabe (DA-EPOCH-R), o que pode estar associado a melhores resultados e está atualmente recomendado em casos apropriados⁴.

Em contraste com a relativa raridade de linfomas de células B de alto grau *double* ou *triple-hit* detectados por FISH, a superexpressão da proteína MYC medida por análise imuno-histoquímica ocorre em aproximadamente 45% dos casos e a superexpressão da proteína BCL2, em aproximadamente 65% dos casos (na ausência de rearranjo duplo de MYC e BCL2). A superexpressão de ambos (MYC e BCL2), ocorrendo em aproximadamente 30% dos casos de LDGCB, denominado linfoma duplo-expressor, está associado a um pior prognóstico do que uma única ou nenhuma superexpressão de qualquer MYC ou BCL2⁵. O linfoma duplo-expressor pode ocorrer em ambos os subtipos (GCB e ABC), como resultado de variados mecanismos moleculares subjacentes, mas é mais comum no subtipo ABC, o que pode, em parte, mediar as implicações prognósticas.

3 - QUADRO EPIDEMIOLÓGICO

A idade média no diagnóstico de LDGCB é de 60 anos, sendo que 30% dos pacientes têm mais de 75 anos de idade. Embora a maioria dos pacientes se apresente sem história de linfoma, LDGCB pode surgir como uma transformação de um linfoma subjacente de células B de baixo grau conhecido ou oculto. Estudos epidemiológicos apoiam uma causa complexa e multifatorial de LDGCB, com fatores de risco, incluindo características genéticas, características clínicas e desregulação imunológica, bem como exposições virais, ambientais ou ocupacionais⁶. Apesar de o LDGCB não ser considerado uma doença hereditária, estudos de associação genômica identificaram múltiplos *loci* de suscetibilidade genética, implicando vias envolvidas com a função imunológica.

4 - ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

O estadiamento e a avaliação da resposta devem ser realizados de acordo com o estadiamento Ann Arbor e com os critérios de classificação de Lugano. Nos últimos anos, por causa de sua maior sensibilidade, a tomografia por emissão de pósitrons 18F-fluorodeoxiglicose com tomografia computadorizada (PET-TC) substituiu a tomografia computadorizada (TC). O estadiamento por biópsia da medula óssea é positivo em 15% a 20% dos casos e, quando grandes células B estão presentes, está associado a um mau prognóstico. A biópsia da medula óssea não é mais obrigatória em pacientes submetidos ao estadiamento com PET-TC, embora a doença de baixo volume ou o linfoma indolente possam ocasionalmente passar despercebidos.

A avaliação da resposta ao final do tratamento é mais bem realizada por meio de PET-TC, com interpretação de acordo com a escala de cinco pontos

de Deauville, com captação no mediastino e no fígado, usados como pontos de referência. Uma pontuação de 1 ou 2 e provavelmente 3 é considerada para indicar uma completa resposta metabólica⁷.

A resposta durante a terapia pode ser avaliada com o uso da TC para detectar doença progressiva ou sem resposta. Os estudos que avaliaram o valor do PET-TC interim produziram resultados conflitantes, embora a PET-TC após dois a quatro ciclos de tratamento pareça ser de valor prognóstico, principalmente quando a resposta é avaliada com o uso de métodos quantitativos. No entanto, a modificação do tratamento com base apenas nos achados do PET-TC interim não demonstrou alterar o resultado e, portanto, não é recomendada fora dos ensaios clínicos. Recentemente, o DNA tumoral circulante se mostrou promissor como uma ferramenta de avaliação de resposta interim e está sendo ativamente investigado⁸.

Embora os dados sejam limitados, imagens de avaliação pós-tratamento de rotina não têm evidenciado alterar o resultado e, geralmente, têm sido desencorajadas. Os pacientes devem ser monitorados clinicamente a cada três meses por dois anos, depois a cada seis a 12 meses. Pacientes que permanecem livres de eventos por dois anos a partir do momento do diagnóstico têm uma sobrevida global (SG) esperada quase semelhante à sobrevivência na população geral de mesma idade. No entanto, os médicos devem monitorar os pacientes para riscos de longo prazo, incluindo complicações infecciosas tardias, doenças autoimunes, cânceres secundários e eventos cardiovasculares.

5 - FATORES PROGNÓSTICOS

O Índice Prognóstico Internacional (IPI) permanece a principal ferramenta clínica para prever resultados e para estratificar pacientes em ensaios clínicos. O IPI foi validado e refinado na Era Moderna, com o National Comprehensive Cancer Network IPI (NCCN-IPI) permitindo maior discriminação entre pacientes de alto risco⁹. No entanto, esses índices clínicos não podem ser usados para identificar pacientes com risco muito alto ou para discernir a heterogeneidade biológica. Numerosos fatores biológicos foram correlacionados com os resultados. No entanto, eles ainda precisam ser integrados em um índice prognóstico validado.

Tabela 5. Índices clínicos para prever resultados em pacientes com LDGCB

Índice prognóstico, fatores clínicos e categorias de risco	Proporção de pacientes	SLP estimada em 5 anos	SG estimada em 5 anos
	Percentual		
IPI			
Idade > 60 anos; LDH > valor máximo normal; Ann Arbor estágio III ou IV; status de performance ECOG > 1; número de locais extranodais de doença > 1			
Categorias de risco			
Baixo (0 ou 1 fator)	34	81	88
Baixo-intermediário (2 fatores)	23	67	76
Alto-intermediário (3 fatores)	23	58	67
Alto (4 ou 5 fatores)	20	46	54
RI-IPI			
Idade > 60 anos; LDH > valor máximo normal; Ann Arbor estágio III ou IV; status de performance ECOG > 1; número de locais extranodais de doença > 1			
Categorias de risco			
Muito bom (0 fatores)	9	87	93
Bom (1 ou 2 fatores)	48	74	81
Ruim (3-5 fatores)	43	53	61
NCCN-IPI			
Idade > 40 a ≤ 60 anos (1 ponto), > 60 a ≤ 75 anos (2 pontos), > 75 anos (3 pontos); taxa de LDH > 1 a ≤ 3 (1 ponto), > 3 (2 pontos); Ann Arbor estágio III ou IV (1 ponto); status de performance ECOG ≥ 2 (1 ponto); doença extranodal: comprometimento de linfoma em medula óssea, SNC, fígado, trato gastrointestinal ou pulmão (1 ponto)			
Categorias de risco			
Baixo (0 ou 1 ponto)	13	86	92
Baixo-intermediário (2 ou 3 pontos)	41	75	84
Alto-intermediário (4 ou 5 pontos)	36	54	63
Alto (6-8 pontos)	10	43	49

6 - TRATAMENTO

Doença em estágio localizado

Aproximadamente 30% dos pacientes se apresentam com doença em estágio localizado, comumente definida como estágio I ou II, não *bulk*¹⁰ (massas menores que 7,5cm a 10cm), anatomicamente localizada, sem sintomas sistêmicos. Esses pacientes tendem a ter um quadro clínico de baixo risco e um prognóstico favorável, embora um padrão de recaída tardia tenha sido evidenciado¹¹. Com uma taxa de SG de cinco anos na faixa de 85% a 95% para pacientes com doença em estágio limitado, esforços recentes têm se concentrado em limitar o número de ciclos de quimioterapia, omitindo a radioterapia.

Um estudo randomizado tem confirmado que tratamento com apenas quatro ciclos de R-CHOP é suficiente para pacientes com 60 anos ou mais jovem com doença não *bulk*, estágio I ou II. Em um estudo de fase III, pacientes que tiveram uma resposta metabólica completa, como indicado pelo PET-TC após quatro ciclos de R-CHOP, não se beneficiaram da adição de radioterapia, embora pacientes com pelo menos um fator de risco IPI tenham recebido seis ciclos de R-CHOP. Resultados de um estudo de fase II e de uma análise baseada na população têm mostrado que o tratamento com quatro ciclos de R-CHOP parece ser suficiente em pacientes que tenham uma resposta metabólica completa, como indicado pelo PET-TC após três ciclos de R-CHOP¹².

Manejo ótimo não tem sido completamente definido para pacientes com um PET-TC positivo ou para aqueles com um escore IPI de alto risco ou com doença que tenha um quadro biológico de alto risco. Alguns dos quais têm sido incluídos em estudos recentes.

Doença em estágio avançado

O tratamento de LDGCB depende de terapia sistêmica. A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) apresenta doença em estágio avançado e, historicamente, oito ciclos de CHOP foram estabelecidos como o regime quimioterápico preferido. A adição do anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe levou, subsequentemente, a uma melhora significativa na SG. Um regime de dose intensiva de rituximabe combinado com doxorrubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina e prednisona (R-ACVBP) tem sido o único regime proporcionando uma vantagem de sobrevivência sobre R-CHOP em pacientes com uma pontuação IPI ajustada por idade de 1 (em uma escala de 0 a 3, com pontuações mais altas indicando maior risco)¹³. No entanto, efeitos tóxicos clinicamente significativos restringiram seu uso.

Tentativas de melhorar os resultados intensificando a quimioterapia, com ou sem transplante de células-tronco, ou diminuindo o intervalo entre os ciclos

R-CHOP para 14 dias não renderam um benefício de sobrevida. Em um estudo randomizado envolvendo pacientes não selecionados com LDGCB, DA-EPOCH-R foi associado com maiores efeitos tóxicos e não melhorou a SLP ou a SG em comparação com o R-CHOP¹⁴. É importante descrever que os pacientes de alto risco foram sub-representados nesse estudo. Pacientes com uma pontuação IPI de 3 a 5 (em uma escala de 0 a 5, com pontuações mais altas indicando maior risco) melhoraram a SLP com DA-EPOCH-R, embora não tenha havido diferença na SG entre os dois braços.

Apesar de o tratamento com DA-EPOCH-R mostrar resultados encorajadores em pacientes com linfoma de células B de alto grau *double* ou *triple-hit* e naqueles com linfoma de células B mediastinal primário, seu uso para pacientes com LDGCB de alto risco permanece investigativo. Um estudo do anticorpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumabe não mostrou um benefício adicional, em comparação com o rituximabe. Esse estudo não mostrou valor agregado de oito ciclos de CHOP em comparação com seis ciclos, confirmando, assim, seis ciclos de R-CHOP a cada três semanas como o tratamento padrão¹⁵.

O valor da terapia de radiação consolidativa após a imunoquimioterapia não tem sido comprovado. Pacientes com resposta metabólica completa no PET-CT pós-tratamento têm um resultado favorável sem o uso de terapia de radiação. Considerando que biópsia e terapia sistêmica adicional podem ser necessárias em pacientes com um resultado positivo em PET-CT, a terapia de radiação consolidativa pode ser considerada em alguns pacientes sem evidência de progressão da doença e que têm locais residuais positivos em PET-CT passíveis de radioterapia¹⁶.

Nos pacientes resistentes à quimioterapia, novas terapias devem ser consideradas veementemente. No entanto, em vista da heterogeneidade biológica de LDGCB, os agentes-alvo direcionados podem beneficiar apenas subgrupos específicos de pacientes, exigindo avaliação de biomarcadores. Vários estudos têm avaliado a adição de novos marcadores ao R-CHOP.

Pacientes para quem a terapia padrão não é possível

Aproximadamente 20% a 25% dos pacientes não são candidatos ao tratamento com terapias de primeira linha tradicionais, tais como R-CHOP, por causa da sua condição física frágil relacionada com a idade, comorbidades ou disfunção cardíaca. Pacientes com bom status de performance status anterior, cujo status funcional tenha sido comprometido pelo linfoma, podem ser considerados para terapia padrão. A avaliação geriátrica ou um simples teste funcional podem ser úteis para identificar pacientes para quem a terapia modificada seja requerida. Para tais pacientes, a dose reduzida, como R-mini-CHOP, pode ser usada com intuito curativo¹⁷. Em pacientes com contraindicação para antracíclicos, a substituição com gencitabina ou etoposídeo pode providenciar resultados satisfatórios,

enquanto estudos com antraciclinas alternativas ou agentes cardioprotetores não têm providenciado convincente evidência de segurança ou eficácia¹⁸.

Profilaxia do sistema nervoso central

A recorrência da doença no sistema nervoso central (SNC) ocorre em 3% a 5% dos pacientes, sendo um evento devastador com uma sobrevida mediana de menos de seis meses. Recorrência no SNC é, com frequência, manifestada precocemente após o término da terapia, sugerindo a presença de envolvimento oculto do SNC ao diagnóstico. Outros fatores podem aumentar esse risco, incluindo subtipo ABC duplo expressor do MYC e de BCL-2 e envolvimento testicular na apresentação¹⁹. O papel da profilaxia, que incorpora agentes quimioterápicos que penetram na barreira hematoencefálica, permanece não provado e controverso. Quimioterapia intratecal profilática não é recomendada para pacientes com LDGCB²⁰.

Manejo de doença recaída ou refratária

Aproximadamente 10% a 15% dos pacientes tratados com R-CHOP possuem doença refratária primária, isto é, uma resposta incompleta ou uma recaída em seis meses após o tratamento. Outros 25% dos pacientes terão uma recaída após uma resposta inicial, tipicamente nos primeiros dois anos pós-tratamento²¹.

O prognóstico permanece ruim para pacientes que falham ao tratamento de primeira linha, particularmente pacientes com doença refratária, para os quais a sobrevida mediana é de aproximadamente seis meses. Pacientes com recaída tardia (maior de dois anos após o tratamento) têm um prognóstico melhor, embora a recaída com linfoma indolente possa ocorrer, justificando a necessidade de nova biópsia para confirmação diagnóstica.

Pacientes elegíveis ao transplante

O tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco oferece a melhor chance de cura em pacientes com doença recaída refratária e sensíveis à quimioterapia. Embora, por causa da idade avançada e da coexistência de condições clínicas desfavoráveis, somente metade dos pacientes são considerados candidatos ao transplante. Os regimes de salvamento comumente usados podem ser RDHAP, RICE ou RGDP, que têm demonstrado semelhante eficácia em estudos randomizados. A escolha do regime pode depender de uma preferência institucional ou de acordo com os eventos adversos²². Aproximadamente 50% dos pacientes têm uma resposta ao tratamento inicial e são encaminhados ao transplante autólogo, com uma taxa de cura global que varia de 25% a 35%.

Pacientes inelegíveis ao transplante

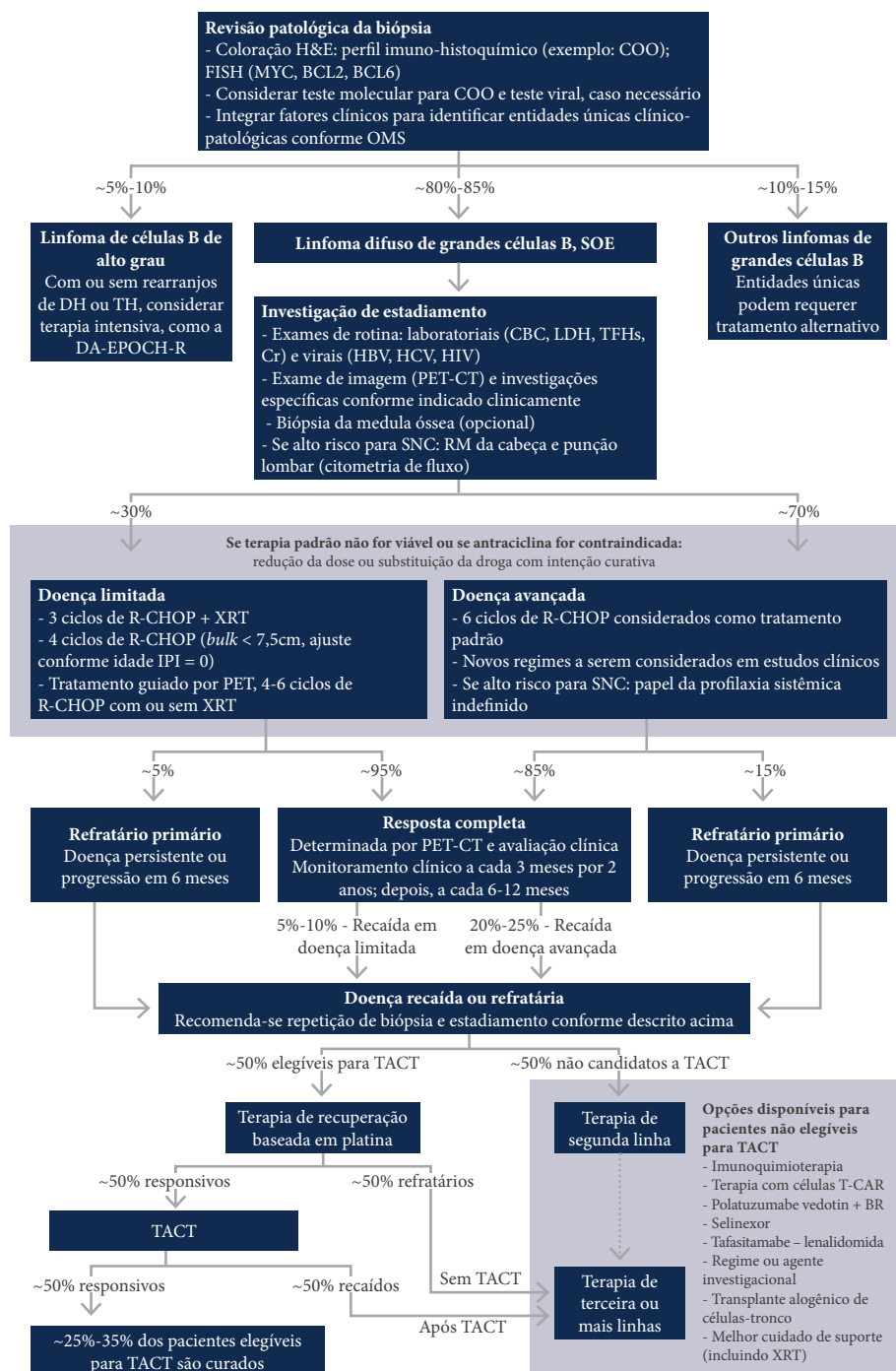
Pacientes que não são candidatos ao transplante por causa da condição física, devido à idade ou a comorbidades e aqueles que não têm uma resposta à terapia de salvamento são classificados como inelegíveis ao transplante. Ultimamente, a maioria dos pacientes com linfoma recaído ou refratário está nessa categoria.

A quimioterapia com um único agente sequencial ou protocolos com múltiplos agentes com eventos adversos aceitáveis, tais como R-GemOx, têm frequentemente sido usados com intuito paliativo²³. Entretanto, a disponibilidade de novos agentes e de novas terapias, incluindo CAR-T Cell, tem providenciado alternativas com potencial para controle da doença de forma durável e uma aparente vantagem na sobrevida, quando comparada com a terapia convencional.

Medicamentos conjugados com anticorpos permitem seletiva liberação de agentes citotóxicos contra células tumorais com o uso de anticorpos-alvo. O polatuzumabe vedotin é uma droga conjugada com anticorpo contra CD79b, um componente do complexo receptor de célula B. A combinação de polatuzumabe vedotin e bendamustina com rituximabe tem recebido aprovação regulatória, com base no estudo de fase 2 randomizado envolvendo pacientes inelegíveis para o transplante, que mostrou significativa melhora nas taxas de resposta completa metabólica, SLP e SG, quando comparada com a bendamustina com rituximabe apenas²⁴.

Vários outros agentes têm sido estudados para compor a terapia contra o LDGCB. Com agentes adicionais tornando-se disponíveis, o sequenciamento de combinações sinérgicas racionais, guiado pelas características do paciente e pelos quadros biológicos da doença de base que são evidenciados em testes moleculares validados e em biomarcadores preditivos, seria o objetivo desejado para a identificação de tratamentos personalizados e muito mais efetivos. Um algoritmo de orientação quanto ao manejo do LDGCB é descrito na figura 4.

Figura 4. Algoritmo de orientação quanto ao tratamento do LDGCB



7 - DISCUSSÃO

Em essência, R-CHOP, administrado em seis ciclos, é uma terapia eficaz de primeira linha para a maioria dos pacientes com LDGCB independentemente da heterogeneidade molecular subjacente. Baseada no estudo FLYER, de fase III, pacientes jovens sem fatores de risco podem ser descalonados para apenas quatro ciclos do mesmo regime, sem resultado inferior. Enquanto os linfomas recidivados são inerentemente difíceis de se tratar, agora existem opções em rápida expansão para permitir o controle da doença e, em alguns cenários, para aumentar a sobrevida apesar da recaída. No entanto, pacientes refratários à terapia de indução ou recidivados no primeiro ano enfrentam um pior prognóstico, ressaltando ainda mais a necessidade do melhor tratamento em primeira linha como a principal estratégia para melhorar a possibilidade de cura²⁵.

A falta de eficácia globalmente superior e/ou maior toxicidade são as razões ostensivas pelas quais falharam muitos dos testes anteriores R-CHOP ± X. Recentemente, o estudo POLARIX demonstrou em um cenário randomizado de fase III um SLP para o braço ADC polatuzumabe vedotin + R-CHP em comparação com o padrão R-CHOP, atingindo, assim, o seu objetivo primário. Se esses resultados substituirão em breve e totalmente o padrão R-CHOP, a dúvida continua. Certamente, as descobertas de POLARIX serão, para alguns, extensão e mudança de prática, com profundas implicações para o design de ensaios futuros em primeira e subsequentes linhas²⁶.

O perfil molecular não apenas aprofundou nossa compreensão biológica dessa doença complexa, mas também tem alto potencial para o futuro. Patrocinadores do estudo e investigadores clínicos devem ser motivados a revisitar os recentes estudos randomizados de fases II e III, especialmente aqueles com um design R-CHOP ± X, para revelar denominadores moleculares comuns para benefício de determinadas coortes. Tal estratégia foi aplicada ultimamente no estudo PHOENIX e identificou um resultado incomparável de 100% de sobrevida livre de eventos (SLE) de três anos para o subtipo de MCD, pobremente responsivo a R-CHOP em comparação ao ibrutinibe-R-CHOP²⁷.

Variantes personalizadas de R-CHOP baseadas em características moleculares ou mesmo em protocolos de indução sem quimioterapia em primeira linha serão apoiadas pelo padrão de segunda linha definido por CAR-T Cell (e, talvez, anticorpos monoclonais biespecíficos no futuro). Até certo ponto, isso amortecerá as desigualdades moleculares resultantes de uma prática de primeira linha mais individualizada²⁸.

A avaliação da resposta de terapias baseadas em Imuno-Oncologia é diferente da quimioterapia convencional ou de agentes direcionados. Até agora, temos pensado principalmente em respostas inadequadas a tratamentos mais clássicos para considerar novas estratégias de Imuno-Oncologia como alternativas. Em breve, esses regimes poderão entrar como tratamento de primeira

linha como agente único, em pré-fase ou combinação terapêutica, solicitando interpretação adaptada de imagens e marcadores moleculares em termos de avaliação da resposta a essas opções de tratamento de base imunológica.

Da mesma forma, aqueles resultados podem ser usados como preditores de resposta antes que uma decisão específica de tratamento tenha sido tomada. Isso se aplica, por exemplo, ao julgamento funcional da qualidade das células T antes da aférese dirigida para o CAR-T Cell ou aplicação de anticorpos monoclonais biespecíficos. Embora nosso espectro de opções terapêuticas opere nas categorias de tratamentos de agente único *versus* tratamentos combinados, talvez nas sequências de indução mais consolidação ou manutenção, pouca atenção é dada às potenciais interdependências que os agentes têm em combinação. Além disso, diferentes drogas podem desenvolver todo o seu potencial em sequências consecutivas inteligentes, em vez de um tradicional uso sequencial de opções acionado por recaída.

Critérios fora dos determinantes do linfoma molecular serão de importância crescente para orientar as decisões de tratamento. Além da avaliação geral da aptidão biológica *versus* fragilidade, disfunções específicas de órgãos em correspondência com diferentes toxicidades teciduais relacionadas a certos agentes são de particular importância em relação à elegibilidade de antraciclina ou de altas doses de platina. Critérios semelhantes se aplicam à adequação de CAR-T Cell ou de anticorpos biespecíficos. Além disso, nossa visão de terapias cada vez mais personalizadas ainda é altamente centrada no tumor – dada que a maioria das opções de tratamento emergentes envolve diretamente as células imunes do hospedeiro colidirem com o espectador estromal e as células imunes no microambiente do linfoma e no âmbito do sistema.

No futuro, essas informações devem ser avaliadas e convertidas em biomarcadores relevantes de apoio à decisão terapêutica. Isso se aplica ainda mais ao enorme potencial oculto de diferenças interindividuais na metabolização de drogas, cuja avaliação pode permitir a otimização das concentrações eficazes de medicamentos para linfoma de forma personalizada. A LDGCB é reconhecida como uma doença heterogênea desde o início do milênio²⁹. Ironicamente, se isso deve desencadear informações molecularmente importantes, conceitos adaptados ou, melhor, um ataque baseado em imunidade direcionado molecularmente em alvos de superfície, ainda é uma controvérsia.

8 - CONCLUSÃO

A transição da abordagem (eficaz para a maioria) de tamanho único para uma abordagem molecularmente mais refinada, convertida em um diagnóstico personalizado baseado em lesão ou orientado pela Biologia como estratégia de tratamento, moldará o cenário futuro dos cuidados com o LDGCB. Ajustes



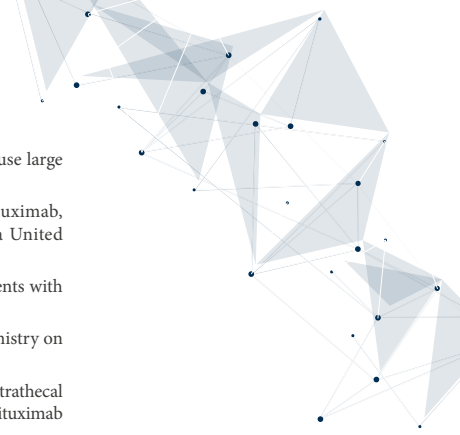
baseados em estratificação de risco global, perfil molecular aprofundado, aptidão do paciente e avaliação da resposta precoce são determinantes críticos que orientam as decisões de tratamento do LDGCB antes e durante a terapia de primeira linha.

Como aderir a isso na prática de hoje fora dos estudos clínicos, enquanto muitas questões importantes permanecem em aberto e as principais respostas estão pendentes? É importante coletar amplamente informações clínicas e moleculares na linha de base, juntamente com a avaliação precoce da resposta baseada em PET após indução de R-CHOP, e julgar a agressividade biológica ao longo da terapia.



REFERÊNCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumors of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1937-47.
3. Scott DW, King RL, Staiger AM et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*. 2018;131:2060-4.
4. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124:2354-61.
5. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30:3452-9.
6. Cerhan JR, Krickler A, Paltiel O et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014:15-25.
7. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3048-58.
8. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:2845-53.
9. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020;135:2041-8.
10. Persky DO, Li H, Stephens DM et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of InterGroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol*. 2020;38:3003-11.
11. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML et al. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: final and long-term analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol*. 2016;34:2997-3004.
12. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394:2271-81.
13. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1858-67.
14. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III InterGroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37:1790-9.
15. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9:105-16.

- 
16. Freeman CL, Savage KJ, Villa D et al. Long-term results of PET-guided radiation in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):929-38.
 17. Fields PA, Townsend W, Webb A et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:282-7.
 18. Moccia AA, Schaff K, Freeman C et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv*. 2021 Mar 9;5(5):1483-9.
 19. Savage KJ, Slack GW, Mottok A et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016;127:2182-8.
 20. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA et al. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105:1914-24.
 21. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32:1066-73.
 22. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28:4184-90.
 23. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy: a phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98:1726-31.
 24. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65.
 25. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130:1800-8.
 26. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386:351-63.
 27. Wilson WH, Wright GW, Huang DW et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell*. 2021;39:1643-53.
 28. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377:2545-54.
 29. Alizadeh AA, Elsen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503-11.

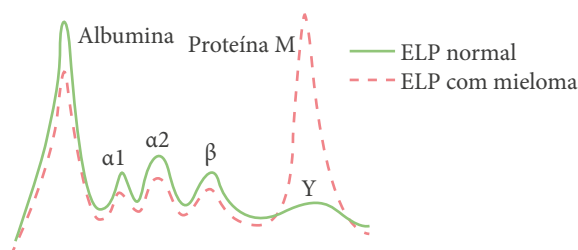
Capítulo 3

Mieloma múltiplo

1 - INTRODUÇÃO

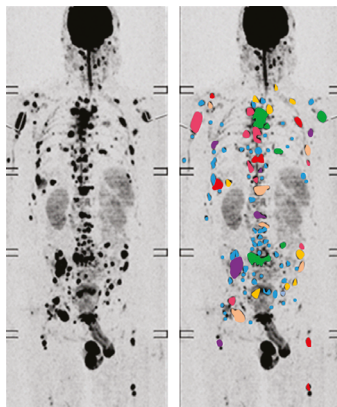
O mieloma múltiplo é o câncer hematológico caracterizado pelo acúmulo de células plasmáticas e pela produção de uma proteína monoclonal (proteína M) – figura 5¹. Ele representa 1% das doenças neoplásicas e corresponde à segunda malignidade hematológica mais comum². Dados brasileiros mostram uma mediana de idade de 64 anos³ e a mediana de sobrevida dos pacientes ultrapassa cinco anos nos países desenvolvidos².

Figura 5. Eletroforese de proteínas. Em verde, uma eletroforese normal e, em vermelho, uma eletroforese demonstrando um pico monoclonal na região das gamaglobulinas



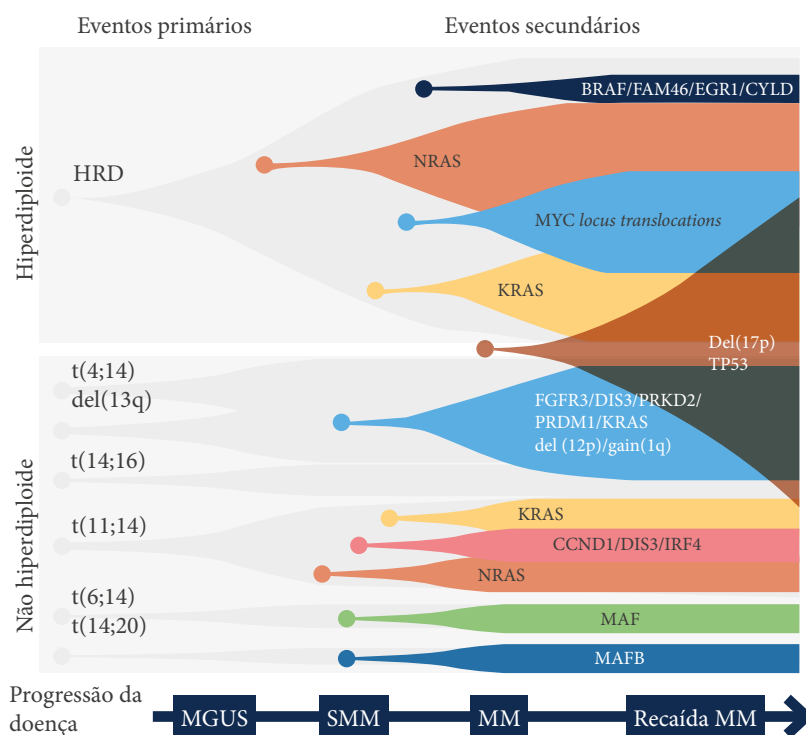
Hoje, sabemos que o mieloma múltiplo é uma doença policlonal, com perfil genético e molecular muito distinto entre os pacientes e com diferenças dentro do mesmo paciente (figura 6). Estratégias de tratamento que utilizam medicamentos com amplo mecanismo de ação e a combinação de medicamentos podem ser alternativas para erradicação do máximo número de clones possível⁴.

Figura 6. Avaliação clonal mostrando heterogeneidade dentro do mesmo paciente. Cada cor representa um clone diferente



Eventos genômicos levam ao desenvolvimento da doença e a sua progressão. Esses eventos genéticos podem ser primários, que são importantes para o desenvolvimento da doença, ou secundários, que ocorrem no decorrer da doença e tornam o mieloma refratário às principais terapias (figura 7)⁵.

Figura 7. Esquema demonstrando eventos genéticos no mieloma múltiplo. Os eventos primários são responsáveis pelo surgimento da doença, e os eventos secundários, pela progressão e refratariedade aos tratamentos



2 - DIAGNÓSTICO

O mieloma múltiplo é uma doença com conhecida evolução, desde um quadro assintomático pré-maligno, conhecido como gamopatia monoclonal de significado indeterminado, passando pelo mieloma assintomático ou *smoldering myeloma*, até o mieloma múltiplo propriamente dito (figura 8)⁶.

Figura 8. Diagnóstico diferencial entre gamopatia monoclonal, mieloma assintomático e mieloma múltiplo

	GM	MAS	MM	
			Biomarcador	Critério CRAB
Proteína M < 30g/l	→			
Biomarcador de proteína C < 10%				
Proteína M > 30g/l		→		
Biomarcador de proteína C > 10%		→		
Biomarcador de proteína C > 60%			→	
Taxa de cadeias livres no soro (FLC) > 100			→	
RM ≥ 2 lesões focais			→	
Hipercalcemia				→
Insuficiência renal				→
Anemia				→
Doença óssea				→

Em 2014, o Internacional Myeloma Working Group atualizou os critérios definidores do mieloma múltiplo conforme definições a seguir.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Caracterizada pela presença de pico monoclonal na eletroforese de proteína com dosagem menor que 3g/dl e infiltração medular de plasmócitos menor que 10%. Ela ocorre em aproximadamente 3% a 4% da população acima de 50 anos e tem uma taxa de evolução para mieloma de 1% ao ano. A proteína acometida pode ser IgM e, nesse caso, o risco de evolução é para macroglobulinemia de Waldenstrom, ou não IgM, sendo IgG a proteína mais comum.

Mieloma assintomático ou *smoldering myeloma*

Caracterizado pela presença de proteína monoclonal maior que 3g/dl ou proteína monoclonal na urina maior que 500mg em 24 horas e/ou infiltração medular de plasmócitos entre 10% e 60%. Também não podem existir os sintomas clássicos do mieloma (CRAB). O risco de evolução para mieloma múltiplo é de 10% ao ano.

Mieloma múltiplo

O diagnóstico de mieloma múltiplo é definido pela presença de plasmocitose medular maior ou igual a 10% ou biópsia detectando plasmocitoma medular, ósseo ou extramedular, associado a sintomas CRAB ou marcadores bioquímicos.

Sintomas CRAB: hiperCalcemia (cálcio sérico maior que 1mg/dl acima do limite superior da normalidade ou maior que 11mg/dl); insuficiência Renal (*clearance* de creatinina menor que 40ml por minuto ou creatinina sérica maior que 2mg/ml); Anemia (hemoglobina com valor maior que 2g/dl abaixo do limite inferior da normalidade ou menor que 10g/dl); e lesões ósseas – **Bone** (uma ou mais lesões líticas no raio-X de esqueleto, na tomografia computadorizada – TC ou no PET-TC).

Marcadores bioquímicos: plasmocitose monoclonal medular maior que 60%, relação entre as cadeias leves livres maior que 100 e mais de uma lesão focal na ressonância magnética (RM).

Plasmocitoma solitário

Definido pela presença de lesão óssea solitária ou de tecido não ósseo com plasmocitose medular menor que 10% e ausência de outras lesões em avaliação de radiografias de esqueleto e RM ou TC. Também não podem existir os sintomas clássicos do mieloma (CRAB)⁷.

3 - SINTOMAS E AVALIAÇÃO INICIAL

Pacientes podem ser diagnosticados pela identificação da proteína monoclonal em exames laboratoriais de rotina ou por meio de sinais e sintomas relacionados a lesão de órgão-alvo (dor óssea por fraturas, infecção, anemia, insuficiência renal e hiperviscosidade)⁶.

Ao diagnóstico, devemos realizar uma anamnese cuidadosa, exame físico e estudos laboratoriais, que incluem pesquisa de lesões em órgão-alvo e fatores prognósticos⁶. A avaliação da doença óssea do mieloma deve ser realizada por TC de baixa dose (preferível ao diagnóstico) ou RM de corpo inteiro ou PET-TC de corpo inteiro⁸.

A avaliação da medula óssea deve ser realizada para confirmação da infiltração por plasmócitos e serve para avaliação de alterações citogenéticas por FISH ou NGS⁹. Alterações citogenéticas de mau prognóstico incluem del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(1p) e ganho(1q). As alterações citogenéticas de prognóstico padrão incluem t(11;14) e hiperdiploidia (tabela 6)⁹.

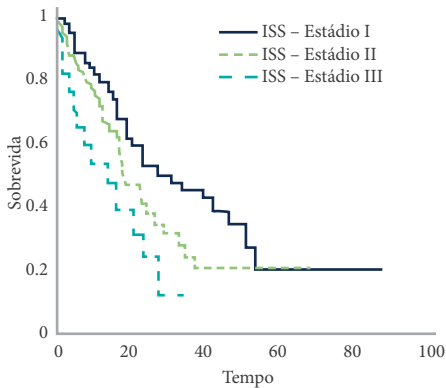
Tabela 6. Alterações genéticas no mieloma múltiplo

Alterações	Frequência	Prognóstico
13q14 del	45%-50%	Neutro
t(11;14)	15%-20%	Neutro
t(14;16)	3%-5%	Ruim
t(14;20)	1%-4%	Ruim
1q21 Gain	30%-35%	Ruim
1p32 del	15%-20%	Ruim
t(4;14)	10%-15%	Ruim/Neutro
17p13 del/mutTP53	5%-10%	Ruim

Os principais sistemas de estadiamento são o ISS, que utiliza a dosagem de β 2-microglobulina (B2M) e albumina (ALB). É considerado estágio III quando a B2M é maior que 5,5; estágio I quando a B2M é menor que 3,5 e a ALB é maior ou igual a 3,5; e estágio II os casos com B2M entre 3,5 e 5,5 ou B2M menor que 3,5 e ALB menor que 3,5 (figura 9)¹⁰.

Figura 9. Estadiamento ISS: tabela com valores para classificação e curva de sobrevida de acordo com cada estágio prognóstico

Estádio	Valores
Estádio 1	$\beta 2M < 3,5$ $ALB \geq 3,5$
Estádio 2	$\beta 2M < 3,5$ $ALB < 3,5$ ou $\beta 2M 3,5-5,5$
Estádio 3	$\beta 2M > 5,5$
Nota: $\beta 2M$ = microglobulina sérica $\beta 2$ em mg/l ALB = albumina sérica em g/dl	

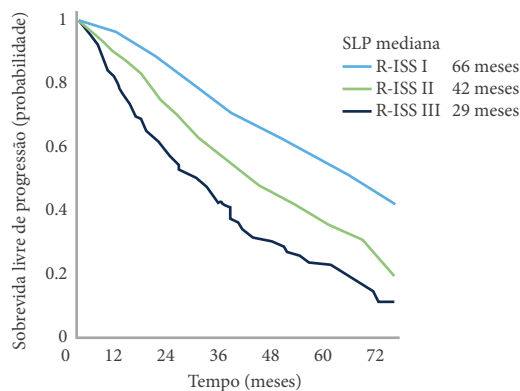


O RISS incorporou as alterações genéticas de mau prognóstico – del(17p), t(4;14) e t(14;16) – e o valor de LDH ao ISS. É considerado estágio I se ISS for 1 com LDH normal e se não houver alterações genéticas de mau prognóstico; estágio III se ISS for 3 com alterações citogenéticas de mau prognóstico ou LDH aumentada; e estágio II os pacientes que não apresentam critérios para estádios I ou III (tabela 7 e figura 10)¹¹.

Tabela 7. Estadiamento RISS: valores para classificação

Fator prognóstico	Critério
Estádio ISS	
I	Microglobulina sérica $\beta 2 < 3,5\text{mg/l}$, albumina sérica $\geq 3,5\text{g/dl}$
II	Não é ISS estágio I nem III
III	Microglobulina sérica $\beta 2 > 5,5\text{mg/l}$
Alterações cromossômicas por FISH (hibridização <i>in situ</i> por fluorescência)	
Alto risco	Presença de del(17p) e/ou translocação t(4;14) e/ou translocação t(14;16)
Risco padrão	Sem alto risco de alterações cromossômicas
LDH	
Normal	LDH sérico < limite máximo normal
Alto	LDH sérico > limite máximo normal
Novo modelo de estratificação de risco para mieloma múltiplo (MM)	
Estádio R-ISS	
I	Estádio ISS I e risco padrão de alterações cromossômicas por FISH e LDH normal
II	Não é R-ISS estágio I nem III
III	Estádio ISS III e tanto alto risco de alterações cromossômicas por FISH quanto LDH alto

Figura 10. Curva de sobrevida de acordo com cada estágio prognóstico



4 - TRATAMENTO

O tratamento do mieloma múltiplo tem evoluído nos últimos anos, levando a um aumento significativo da sobrevida dos pacientes. Essa melhora ocorreu pela incorporação de novas drogas mais potentes, utilização desses medicamentos em linhas cada mais precoces e utilização de combinações medicamentosas¹². Apenas pacientes com sintomas CRAB ou marcadores bioquímicos devem ser tratados. Ainda não há recomendação de tratamento para o mieloma assintomático⁶.

O transplante autólogo de medula óssea (TMO) continua sendo o tratamento preferencial para os pacientes com mieloma múltiplo. Sendo assim, deve ser utilizado sempre dentro da terapia de primeira linha, quando possível. Portanto, podemos dividir os pacientes ao diagnóstico entre os elegíveis e os não elegíveis ao transplante^{13,14}.

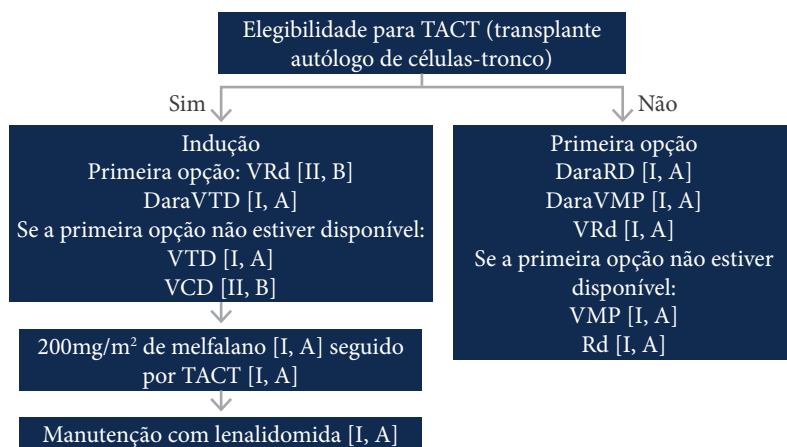
Os critérios para classificar os pacientes em elegíveis ou não a transplante devem incluir idade, comorbidades e capacidade de realizar suas atividades do dia a dia. A idade não deve ser o único parâmetro para considerar a elegibilidade ao TMO. Existem vários escores de fragilidade descritos na literatura que auxiliam os prescritores a classificar os pacientes que se apresentam com características intermediárias¹⁵.

O tratamento dos pacientes elegíveis ao TMO inclui uma fase de indução, uma de consolidação e uma de manutenção. A associação de um inibidor de proteassoma com um imunomodulador com ou sem um anticorpo monoclonal vem sendo o esquema ideal de indução de remissão¹⁶⁻¹⁸. A consolidação é realizada com quimioterapia em altas doses (melfalano) com transplante autólogo de medula óssea^{13,14}. A consolidação com ciclos adicionais de quimioterapia pós-transplante é controversa, mas está incluída em vários protocolos^{18,19}. A manutenção pós-transplante com lenalidomida por no mínimo dois anos deve ser realizada sempre que possível²⁰.

Nos pacientes não elegíveis a transplante de medula óssea, o tratamento inclui uma fase de indução com três ou quatro drogas, seguida de uma fase de manutenção com doses ou números atenuados de medicamentos de indução. Os protocolos mais modernos preconizam tratamento contínuo até progressão da doença ou toxicidade inaceitável²¹⁻²³.

A figura 11 mostra a diretriz da European Society for Medical Oncology (ESMO) com recomendações de protocolos para tratamento de pacientes recém-diagnosticados (tratamento de primeira linha)²⁴.

Figura 11. Diretriz da ESMO para tratamento de mieloma múltiplo recém-diagnosticado (primeira linha)



Seguem abaixo as principais classes de medicamentos com suas vias de administração, mecanismo de ação, regimes utilizados e efeitos adversos esperados.

Agentes alquilantes

Melfalano (via oral ou intravenosa)

Age induzindo a reticulação do DNA e a quebra das suas fitas duplas. Utilizado com tratamento combinado nos protocolos VMP, DVMP, MPT e MPR e como regime de condicionamento em transplante autólogo de medula óssea. Efeitos adversos são: mielotoxicidade, mucosite e aumento de risco de segunda malignidade.

Ciclofosfamida (via oral ou intravenosa)

Age induzindo a reticulação do DNA. Utilizada como tratamento combinado nos protocolos VCD e CTD. Efeitos adversos são: mielotoxicidade e imunossupressão.

Inibidores do proteassoma

Bortezomibe (via subcutânea)

Inibidor reversível do proteassoma. Utilizado em tratamento combinado nos protocolos VCD, VTD, VRD, DVTD, VMP, DVD e VD. Efeitos adversos são: neuropatia periférica, trombocitopenia, diarreia e reativação de herpes zóster.

Carfilzomibe (via intravenosa)

Inibidor irreversível do proteassoma. Utilizado em tratamento combinado nos protocolos KD, KDD e KRD. Efeitos adversos são: cardiotoxicidade, insuficiência renal, anemia e neutropenia.

Ixazomibe (via oral)

Inibidor reversível do proteassoma. Utilizado em tratamento combinado no protocolo IRD. Efeitos adversos são: trombocitopenia, diarreia e *rash* cutâneo.

Imunomoduladores

Talidomida (via oral)

Age ligando ao cereblon, levando à degradação de proteínas (IKZF1 e IKZF2) e à atividade antimiéloma direta, associadas a ações imunomoduladoras e interferindo no microambiente tumoral. Utilizada em tratamento combinado nos protocolos VTD, DVTD, CTD e MPT. Efeitos adversos são: neuropatia periférica, tromboembolismo venoso, sonolência, constipação, tremor e efeitos teratogênicos.

Lenalidomida (via oral)

Age de maneira semelhante à talidomida, porém com afinidade e sítio de ligação ao cereblon diferentes. Utilizada em tratamento combinado nos protocolos VRD, DRD, KRD, IRD, ERD e RD e como monoterapia em manutenção pós-transplante. Efeitos adversos são: mielotoxicidade, diarreia ou constipação, *rash* cutâneo e aumento de risco de malignidade secundária.

Pomalidomida (via oral)

Age semelhante à lenalidomida, com degradação mais potente das proteínas (IKZF1 e IKZF2). Utilizada em tratamento combinado com IPD. Efeitos adversos são: mielotoxicidade, tromboembolismo venoso e *rash* cutâneo.

Anticorpos monoclonais

Daratumumabe (via intravenosa e subcutânea)

Tem como alvo o antígeno CD38. Utilizado em tratamento combinado nos protocolos DRD, DVMP, DVTD, DVD e KDD. Efeitos adversos são: reações relacionadas à infusão e aumento de risco de quadro infeccioso respiratório.

Isatuximabe (via intravenosa)

Tem como alvo o antígeno CD38. Utilizado em tratamento combinado no protocolo IPD. Efeito adverso: reações relacionadas à infusão.

Elotuzumabe (via intravenosa)

Tem como alvo o antígeno SLAMF7. Utilizado em tratamento combinado no protocolo ERD. Efeito adverso: reações relacionadas à infusão.

Antracíclicos

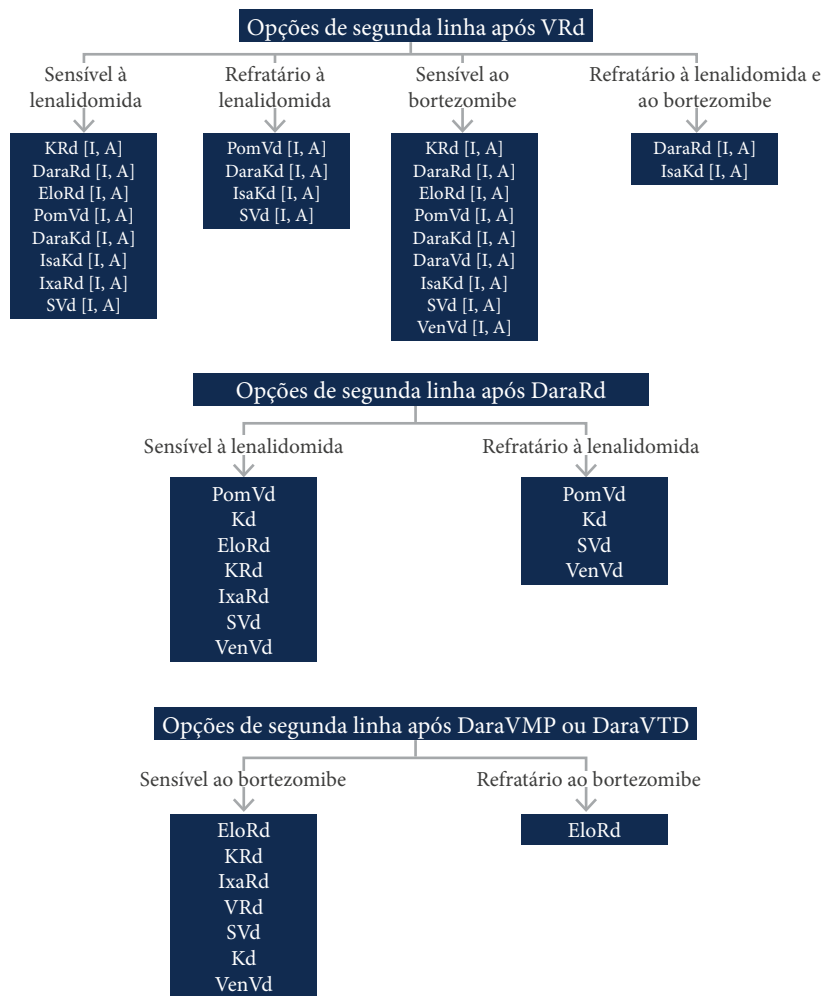
Doxorrubicina (via intravenosa)

Age inibindo a topoisomerase II. Utilizada em tratamento combinado no protocolo PAD e DT-PACE. Efeitos adversos: cardiotoxicidade, mielossupressão e alopecia²⁵.

Classicamente, os inibidores do proteassoma têm sido a classe de tratamento preferencial para os pacientes que apresentam características de doença agressiva, como citogenética de alto risco, alteração da função renal ou comprometimento extramedular da doença²⁶. Os estudos com anticorpos monoclonais têm demonstrado respostas mais profundas, chegando com mais frequência à negatificação da doença residual mínima (DRM)^{18,22,23}. Pacientes com características de alto risco citogenético têm se beneficiado do duplo transplante de medula óssea e do tratamento de manutenção com inibidores de proteassoma^{27,28}.

O tratamento da doença recidivada tem evoluído nos últimos anos e estudos recentes têm demonstrado benefício da utilização de terapia combinada de três drogas quando comparadas a duas. Os protocolos de tratamento preconizam uso contínuo das medicações até progressão de doença ou toxicidade inaceitável²⁹. Existem vários protocolos aprovados e a escolha da terapia depende de características dos medicamentos utilizados, efeitos adversos esperados, comorbidades do paciente e características da doença²⁹. A figura 12 mostra as recomendações da ESMO com os protocolos para tratamento da doença recidivada²⁴.

Figura 12. Diretriz da ESMO para tratamento do mieloma múltiplo recidivado



Nem toda recaída de doença necessita de tratamento. A maioria das diretrizes permite apenas acompanhamento aos casos de retorno e de progressão lenta do pico monoclonal, desde que não haja sinais e sintomas típicos de mieloma, como os sintomas CRAB²⁹.

Todos os pacientes que iniciam tratamento de primeira linha ou para doença recidivada devem utilizar agentes modificadores de doença óssea, mesmo aqueles que não apresentam evidência de doença óssea ao diagnóstico. No Brasil, temos o ácido zoledrônico e o denosumabe como opções terapêuticas. O tratamento deve ser realizado por no mínimo dois anos e deve ser reiniciado nos casos de doença recidivada³⁰.

A radioterapia pode ser uma opção terapêutica para os casos de plasmocitoma ou como forma de palição em caso de dor por acometimento da doença³¹. Nos casos de lesão vertebral, uma possibilidade terapêutica é a vertebroplastia³¹.

Infecção é uma condição comum e a principal complicação que leva o paciente ao óbito. Ela ocorre principalmente nos pacientes com doença ativa ou nos três primeiros meses de tratamento. Antibioticoterapia profilática com levofloxacino é controversa, mas pode ser utilizada nas primeiras 12 semanas com o intuito de diminuir os quadros infecciosos³². A profilaxia com bactrim deve ser utilizada em todos os pacientes que fazem uso de altas doses de corticoide ou de anticorpo anti-CD38. O aciclovir deve ser utilizado nos pacientes que fazem uso de inibidores de proteassoma ou de anticorpo anti-C38³¹.

A trombose venosa profunda (TVP) tem sua incidência aumentada nos pacientes com mieloma múltiplo. Doença em atividade, uso de eritropoietina, de imunomoduladores ou de corticoides e restrição de movimentação são fatores de risco. Os pacientes que apresentam dois ou mais fatores de risco devem realizar anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou novos anti-coagulantes orais como profilaxia de TVP. Os pacientes que apresentam apenas um fator de risco devem realizar profilaxia com ácido acetilsalicílico³¹.

5 - CRITÉRIO DE RESPOSTA

A avaliação de resposta ao tratamento é realizada por meio do acompanhamento do pico monoclonal no sangue e na urina, plasmocitose medular e avaliação de doença residual mínima (DRM).

Resposta parcial: definida como redução maior que 50% nos componentes monoclonais no sangue ou na urina.

Resposta parcial muito boa: definida como redução maior que 90% nos componentes monoclonais no sangue ou na urina.

Resposta completa: definida como imunofixação negativa para proteína monoclonal associada a desaparecimento dos plasmocitomas e avaliação de medula óssea com menos de 5% de plasmócitos.

Resposta completa estrita: definida como os casos de resposta completa que apresentam também normalização da relação das cadeias leves livres³².

A avaliação de **DRM** na medula pode ser realizada por meio de citometria de fluxo ou NGS (sequenciamento genético de nova geração). Podemos, ainda, avaliar DRM óssea por meio de PET-TC. Essas avaliações são complementares e, enquanto a primeira avalia primariamente a medula óssea, o PET-TC pode avaliar comprometimento extramedular³³.

A profundidade de resposta ao tratamento é uma importante ferramenta prognóstica, sendo os pacientes que atingem DRM negativa os que apresentam maior benefício em relação à sobrevida livre de progressão (SLP) e à sobrevida global (SG)³³. Vários estudos clínicos vêm analisando como podemos mudar o tratamento de acordo com a avaliação de DRM, mas ainda não há recomendação para uso dessa estratégia fora dos estudos clínicos³³.

Definimos **progressão de doença** quando há um aumento da gamopatia monoclonal no sangue ou na urina maior que 25% ou quando há aparecimento de um sintoma CRAB. Nos pacientes que atingem a remissão completa, o reaparecimento do pico monoclonal na eletroforese ou imunoeletroforese já pode ser classificado como recaída³².

Não há consenso sobre o tratamento da doença recaída ser realizado apenas nas recaídas clínicas (quando há sintomas CRAB) ou nas recaídas bioquímicas. Nos pacientes apenas com recaída bioquímica, é possível realizar apenas acompanhamento sem necessidade de tratamento imediato²⁹.

6 - NOVAS TERAPIAS

O tratamento do mieloma não para de evoluir e estão em desenvolvimento novos medicamentos, novas classes de medicamentos e novas técnicas celulares. Atualmente, esses novos medicamentos têm como alvo terapêutico a molécula BCMA, que é altamente expressa no mieloma e presente quase que exclusivamente nessas células³⁴.

Entre as novas classes de medicamento em desenvolvimento, destaco os anticorpos conjugados, como o belantamabe, que tem como efeito terapêutico a associação de uma droga a um anticorpo monoclonal. A ligação antígeno-anticorpo leva à internalização de um medicamento, levando à apoptose celular. Entre os efeitos adversos desse medicamento, temos uma incidência maior de lesão ocular por ceratopatia³⁵.

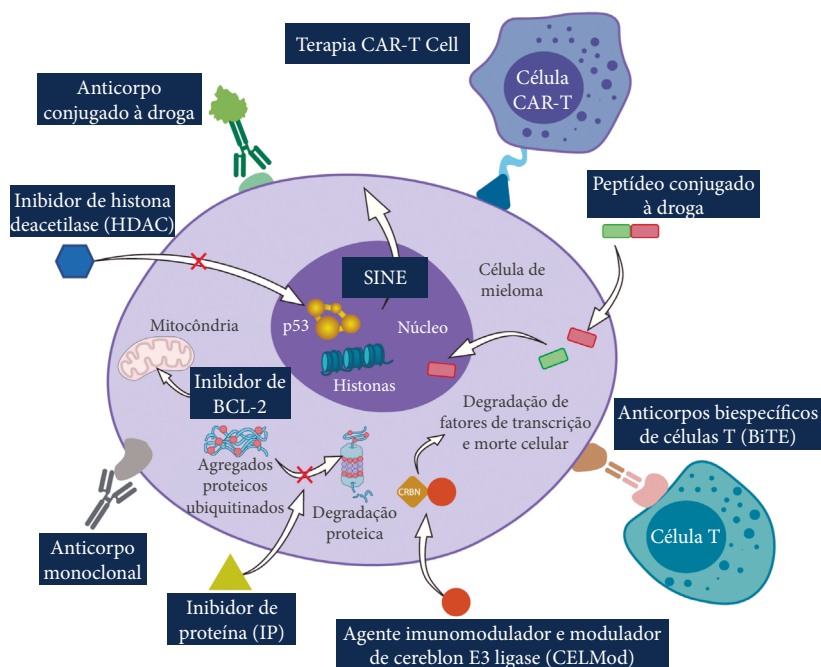
Os anticorpos biespecíficos também vêm sendo desenvolvidos e têm como alvo o BCMA e um marcador de linfócitos T. Eles levam à destruição das células doentes pelos próprios linfócitos T. Entre os efeitos adversos, destacam-se a síndrome de liberação de citocinas, a neurotoxicidade e o aumento de taxas de infecção. Em 2023, tivemos o primeiro biespecífico anti-BCMA e anti-CD3 aprovado no Brasil para mieloma múltiplo. O medicamento é o teclistamabe³⁶.

A maior novidade vem sendo a técnica do CAR-T Cell, que representa a fabricação de um receptor quimérico na célula T retirada do paciente. Esse receptor tem como alvo o próprio BCMA e leva a uma destruição das células malignas pelos linfócitos T. As taxas de resposta chegam a mais de 90%. Os efeitos adversos observados incluem síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade³⁷. Em 2022, tivemos a aprovação do primeiro

CAR-T Cell para tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. É o ciltacabtagene autoleucel³⁸.

A figura 13 mostra o mecanismo de ação das principais classes de medicamentos utilizados no tratamento do mieloma múltiplo nos dias atuais³⁹.

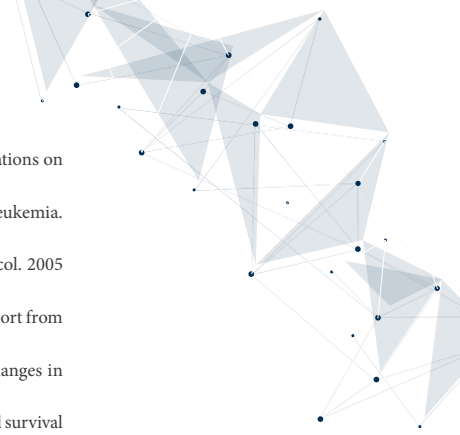
Figura 13. Mecanismo de ação das principais classes de medicamentos utilizados no tratamento do mieloma múltiplo



SINE: Inibidor seletivo de exportação nuclear; CRBN: Cereblon

REFERÊNCIAS

1. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *Eur J Haematol.* 2018;100:221-8.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Jama Oncol.* 2018;4:1221-7.
3. Hawkes EA, Chong G, Smith C et al. Safety and efficacy of induction and maintenance avelumab plus R-CHOP in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): analysis of the phase II Avr-CHOP study. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):43-4.
4. Rasche L, Kortüm KM, Raab MS et al. The Impact of Tumor Heterogeneity on Diagnostics and Novel Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1248.
5. Manier S, Salem K, Park J et al. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14:100-13.
6. Caers J, Garderet L, Kortüm M et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica.* 2018;103(11):1772-84.
7. Rajkumar VS, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-48.

- 
8. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20:e302-12.
 9. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014 Feb;28(2):269-77.
 10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20.
 11. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
 12. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-8.
 13. Cravo M, Gay F, Beksac M et al. Upfront autologous hematopoietic stem-cell transplantation improves overall survival in comparison with bortezomib-based intensification therapy in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the randomized phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood.* 2020;136(suppl 1): 37-8.
 14. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):39.
 15. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125(13):2068-74.
 16. Moreau P, Hulin C, Macro M. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016 May 26;127(21):2569-74.
 17. Rosiñol L, Oriol A, Rios R et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019 Oct 17;134(16):1337-45.
 18. Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):29-38.
 19. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B et al. Consolidation treatment with VRD followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant-eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 trial of the European Myeloma Network (EMN02/HO95). *Blood.* 2020;136(suppl 1):46-8.
 20. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3279-89.
 21. Durie B, Hoering A, Rajkumar VS. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT): results of the randomized phase III trial SWOG S0777. *Blood.* 2015;126(23):25.
 22. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018 Feb 8;378(6):518-28.
 23. Facon T, Kumar S, Plesner T. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104-15.
 24. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere.* 2021 Feb 3;5(2):e528.
 25. Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet.* 2021 Jan 30;397(10272):410-27.
 26. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):2946-55.
 27. Cavo M, Gay FM, Patriarca F et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):401.
 28. Hari P, Pasquini MC, Stadmauer EA et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma *J Clin Oncol.* 2020;38(15):8506.
 29. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2016 Apr;101(4):396-406.
 30. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):812-8.
 31. Bird JM, Owen RG, D'sa S et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *BJH.* 2011;154(1):32-75.
 32. Drayton MT, Bowcock S, Planche T et al. TEAMM Trial Management Group and Trial Investigators. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1760-72.

33. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):e328-e346.
34. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. *Front Immunol.* 2018 Aug 10;9:1821.
35. Lonial S, Lee HC, Badros A et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):207-21.
36. Pillarisetti K, Powers G, Luistro L et al. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020 Sep 22;4(18):4538-49.
37. Raje N, Berdeja J, Lin Y. Anti-BCMA CAR T-Cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1726-1737.
38. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021 Jul 24;398(10297):314-24.
39. Dimopoulos M-A, Richardson P, Lonial S. Treatment options for patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Jan 19;S2152-2650(22)00015-5.



Capítulo 4

Leucemia mieloide crônica

1 - INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa com uma incidência de um a dois casos por 100 mil adultos. É responsável por aproximadamente 15% dos casos recém-diagnosticados de leucemia em adultos¹.

A patogênese da LMC ocorre pela fusão do gene Abelson da leucemia murina (ABL1) no cromossomo 9 com o gene do *breakpoint cluster region* (BCR) no cromossomo 22. Isso resulta na expressão de uma oncoproteína denominada BCR-ABL², que é constitutivamente uma tirosina quinase ativa que promove o crescimento e a replicação celular³. Cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico de LMC são assintomáticos. O diagnóstico de LMC geralmente ocorre durante uma rotina de exame físico ou hemograma.

A LMC pode ser classificada em três fases: fase crônica (FC), fase acelerada (FA) e crise blástica (CB), sendo que a maioria (90% a 95%) dos pacientes está em FC. Pela nova classificação WHO, a fase acelerada foi excluída, porém essa não é uma definição totalmente aceita. Os sinais e sintomas comuns, quando presentes, resultam de anemia e esplenomegalia (fadiga, perda de peso, mal-estar, plenitude gástrica ou dor). Sintomas de leucostase (dispneia, sonolência, perda de coordenação e confusão) devido a células leucêmicas, acumulando-se no pulmão ou nos vasos cerebrais. Vasos cerebrais são incomuns na FC, apesar de que, na leucostase, podem exceder 100 mil leucócitos. Esplenomegalia é o sinal físico mais consistente, detectado em 20% a 40% dos casos.

2 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da LMC típica é simples e consiste em documentar, no contexto de leucocitose inexplicada persistente (ou ocasionalmente trombocitose), a presença do cromossomo Filadélfia (Ph), da t(9;22) (q34;q11) por citogenética de rotina ou do BCR-ABL1 por hibridização por fluorescência *in situ* (FISH) ou por PCR⁴.

O teste de PCR pode ser qualitativo (QPCR), fornecendo informações sobre a presença da transcrição BCR-ABL1, ou quantitativo, avaliando a quantidade de transcritos BCR-ABL1. O PCR qualitativo é útil para diagnosticar LMC, enquanto o PCR quantitativo é ideal para monitorar a resposta ao tratamento. O PCR qualitativo é imprescindível para identificar o tipo específico de rearranjo que pode ser monitorizado apropriadamente quando se avaliar a resposta à terapia com TKI.

As translocações típicas de BCR-ABL1 resultam em transcrições e13a2 ou e14a2, produzindo a oncoproteína p210. Cerca de 1% dos pacientes podem ter transcrição e1a2/a3, resultando na oncoproteína p190, que é mais curta. Esses pacientes podem ter um pior prognóstico. Cerca de 2% a 5%

dos pacientes podem apresentar e13a3 ou e14a3 (não e13a2 ou e14a2), variantes de transcritos de p210 BCR-ABL1 ou p230 (indolentes), que podem evidenciar um PCR falso-negativo por sondas de rotina, e (se não testados no diagnóstico) dariam a falsa impressão de que um paciente tenha alcançado a resposta molecular completa.

3 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A leucemia mieloide crônica pode ser mais difícil de diferenciar de outras síndromes mieloproliferativas ou mielodisplásicas. Pacientes com mielofibrose frequentemente apresentam esplenomegalia, neutrofilia e trombocitose. Policitemia vera com deficiência de ferro associada, que causa valores normais de hemoglobina e hematócrito, pode se manifestar com leucocitose e trombocitose.

Raramente, os pacientes apresentam hiperplasia mieloide, que envolve quase exclusivamente os neutrófilos, eosinófilos ou linhagem de células basófilas. Esses pacientes são descritos como tendo leucemia neutrofílica crônica, eosinofílica ou basofílica e não têm evidências do cromossomo Ph ou do gene BCR-ABL1. Hiperplasia megacariocítica isolada pode ser observada em trombocitemia essencial com trombocitose acentuada e esplenomegalia.

Alguns pacientes que apresentam características clínicas de trombocitemia essencial (com trombocitose, mas sem leucocitose) têm LMC. Os estudos citogenéticos e moleculares mostrando o cromossoma Ph, o rearranjo BCR-ABL1 ou ambos levam ao diagnóstico e ao tratamento adequados.

4 - TRATAMENTO INICIAL DA LMC

Os quatro TKIs (inibidores de tirosina quinase) disponíveis comercialmente para o tratamento de primeira linha da LMC incluem: imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe. Diretrizes atuais endossam todos os quatro TKIs como opções para o tratamento inicial de LMC na fase crônica (tabela 8).

Tabela 8. Resumo dos ensaios principais de fase III de inibidores de tirosina quinase (TKIs) aprovados para o tratamento de primeira linha da LMC

Estudo	Tratamento	Resposta citogenética completa (%)	Remissão molecular principal (%)	BCR-ABL < 10% em 3 meses (%)	SLP/ SLE (%)	SG (%)	Seguimento mais longo (anos)
IRIS	Imatinibe (n=304)	Em 10 anos: 83	93	NR	Em 10 anos: 80	83	11
DASISION	Dasatinibe (n=259)	Em 2 anos: 86	Em 5 anos: 76	84	Em 5 anos: 85	91	5
	Imatinibe (n=260)	Em 2 anos: 82	Em 5 anos: 64	84	Em 5 anos: 86	90	-
ENESTnd	Nilotinibe 300mg (n=282)	Em 2 anos: 87	Em 5 anos: 77	91	Em 10 anos: 86	88	10
	Nilotinibe 400mg (n=281)	Em 2 anos: 85	Em 5 anos: 77	89	Em 10 anos: 90	90	-
	Imatinibe (n=283)	Em 2 anos: 77	Em 5 anos: 60	67	Em 10 anos: 87	98	-
BEFORE	Bosutinibe 400mg (n=268)	Em 2 anos: 82	66	75	Em 2 anos: 96	99	24 meses
	Imatinibe (n=268)	Em 2 anos: 76	57	57	Em 2 anos: 93	97	-

NR = não relatado

Imatinibe

O mesilato de imatinibe foi o primeiro TKI a receber a aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes com LMC em FC. Ele atua via inibição competitiva no local de ligação do ATP na oncoproteína BCR-ABL1, que resulta na inibição da fosforilação de proteínas envolvidas na transdução do sinal celular. Inibe eficientemente a quinase BCR-ABL1, mas também bloqueia o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PGDFR) e a tirosina quinase C-KIT.

O Estudo Internacional Randomizado entre Interferon e STI571 (IRIS) é considerado um estudo clínico de referência para TKIs e CML⁵. Os investigadores

randomizaram 1.106 pacientes em LMC em FC para receberem imatinibe 400mg/dia ou INF-a mais citarabina em baixa dose. Após um acompanhamento médio de 19 meses, o resultado para pacientes que receberam o imatinibe foi significativamente melhor do que naqueles tratados com INF-a com citarabina.

Notáveis são as taxas de resposta citogenética completa (RCC) (74% *versus* 9%, $p<0,001$) e a sobrevida livre de progressão (SLP) para FA ou CB em 12 meses (99% *versus* 93%, $p<0,001$). Destacando ainda mais o desafio de usar IFN-a, foi a alta taxa de *crossover* para imatinibe devido à intolerância. Com mediana de acompanhamento de quase 11 anos, a taxa de sobrevida global (SG) estimada para os pacientes que foram aleatoriamente designados para receber imatinibe foi de 83,3%, com uma taxa de RCC cumulativa de 83% e uma maior taxa de resposta molecular (RMM) de 93%.

Embora os resultados com o imatinibe sejam impressionantes, apenas 48% dos pacientes inscritos no estudo IRIS permaneceram em terapia no período de dez anos de acompanhamento. Isso ressaltou na necessidade de tratamento adicional para pacientes com LMC e falha ou intolerância ao imatinibe. Isso levou ao desenvolvimento racional de TKIs de segunda geração, que tratariam efetivamente os pacientes incapazes de continuar com o imatinibe⁶.

Dasatinibe

Dasatinibe é um TKI oral de segunda geração 350 vezes mais potente que o imatinibe *in vitro*. Ele também inibe a família SRC de quinases, que podem ser importantes no embotamento das vias críticas de sinalização celular. Foi inicialmente avaliado em pacientes no ambiente de resgate e, mais tarde, comparado ao imatinibe na primeira linha de tratamento de LMC para testar a possibilidade de o uso de TKIs mais potentes na linha de frente poder melhorar os resultados.

O DASISION foi um estudo randomizado de fase III comparando imatinibe 400mg uma vez ao dia com dasatinibe 100mg uma vez ao dia em pacientes recém-diagnosticados com LMC em FC. O desfecho primário foi RCC confirmada em 12 meses. Um total de 519 pacientes foram randomizados (1:1). Os pacientes designados para dasatinibe alcançaram RCC em 12 meses mais frequentemente do que aqueles atribuídos ao imatinibe (77% *versus* 66%, $p=0,007$). Muitos dos desfechos secundários de interesse também favoreceram o braço do dasatinibe. O acompanhamento de cinco anos mostrou que o dasatinibe induziu de forma mais rápida e com respostas mais profundas (12 meses de RCC, RMM e RM4.5) em comparação com o imatinibe.

Aos três meses, uma proporção maior de pacientes tratados com dasatinibe alcançou transcritos BCR-ABL1 $IS \leq 10\%$ (84% *versus* 64%, $p<0,0001$). Atingir esse limite em qualquer um dos braços foi a melhor previsão para SLP e SG.

As transformações para FA ou CB ocorreram com menor frequência entre os pacientes tratados com dasatinibe, quando comparado com imatinibe (4,6% *versus* 7,3%). No entanto, com um tempo mínimo de acompanhamento de cinco anos, a estimativa de sobrevida em cinco anos foi semelhante com imatinibe e dasatinibe (90% *versus* 91%)⁷.

Nilotinibe

O nilotinibe é um análogo estrutural do imatinibe. Sua afinidade para o local de ligação do ATP em BCR-ABL1 é de 30 a 50 vezes mais *in vitro*. Como o dasatinibe, o nilotinibe demonstrou inicialmente a capacidade de induzir respostas hematológicas e citogenéticas em pacientes que não tiveram sucesso com o imatinibe. Semelhante ao dasatinibe, o nilotinibe também foi comparado ao imatinibe em um grande estudo internacional randomizado (ENEST-nd), no qual duas doses de nilotinibe (300mg ou 400mg duas vezes ao dia) foram comparadas com 400mg de imatinibe uma vez ao dia. O desfecho primário foi a taxa de RMM aos 12 meses. Isso foi significativamente maior para ambas as doses de nilotinibe em comparação com o imatinibe (44% e 43% *versus* 22%, $p<0,001$).

A incidência cumulativa de RCC em 24 meses foi de 87% com nilotinibe 300mg duas vezes ao dia, 85% com nilotinibe 400mg duas vezes ao dia e 77% com 400mg de imatinibe diariamente ($p<0,001$). Com um acompanhamento médio de dez anos, as incidências cumulativas de RMM por dez anos foram de 77,7% com nilotinibe 300mg duas vezes ao dia e de 62,5% com imatinibe ($p<0,0001$). As taxas cumulativas de dez anos de RM4.5 foram de 61% e 39,2%, respectivamente ($p<0,0001$). Não houve diferença significativa no resultado entre os pacientes tratados com nilotinibe e imatinibe. As taxas de SLP estimadas em dez anos foram de 86,2%, 89,9% e 87,2% com nilotinibe 300mg duas vezes ao dia, nilotinibe 400mg duas vezes ao dia e imatinibe, respectivamente. A taxa de SG estimada em dez anos foi de 87,6%, 90,3% e 88,3%, respectivamente⁸.

Bosutinibe

O bosutinibe é um potente inibidor duplo da quinase SRC/ABL. O medicamento foi aprovado para o tratamento de adultos com cromossomo Filadélfia positivo com resistência e/ou intolerância à terapia anterior. Foi recentemente aprovado para o tratamento de primeira linha da LMC em fase crônica. Em um estudo multinacional de fase III, 536 pacientes com diagnóstico recente de fase crônica foram randomizados para bosutinibe 400mg uma vez ao dia ($n=268$) ou imatinibe ($n=268$). A taxa RMM em 12 meses (desfecho primário) foi significativamente maior com bosutinibe *versus* imatinibe (47% *versus* 37%,

respectivamente; $p=0,02$), assim como a taxa de RCC em 12 meses (77% *versus* 66%, respectivamente; $p=0,007$).

Aos dois anos, seis pacientes (2,2%) recebendo bosutinibe e sete pacientes (2,6%) que receberam imatinibe experimentaram progressão da doença para fase acelerada ou blástica. Entre os pacientes tratados, 22% dos pacientes recebendo bosutinibe e 27% dos pacientes recebendo imatinibe descontinuaram o tratamento, mais comumente por toxicidade relacionada a medicamentos (13% e 9%, respectivamente). Diarreia de grau ≥ 3 (8% *versus* 0,8%) e aumento dos níveis de TGO (19% *versus* 1,5%) e TGP (10% *versus* 2%) foram mais comuns com bosutinibe. Toxicidade cardíaca e vascular foram incomuns.

No cumulativo de dois anos, as taxas de RCC foram de 76% e 66% entre os pacientes tratados com bosutinibe e imatinibe ($p=0,005$), respectivamente. No cumulativo de dois anos, as taxas de RMM, RM4 e RM4.5 foram de 57% e 34% ($p=0,0036$), de 27% e 10% ($p=0,0249$) e de 15% e 3% ($p=0,0542$), respectivamente. As taxas de sobrevida estimada em dois anos foram semelhantes (99% *versus* 97%)⁹.

5 - COMO ESCOLHER O TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA?

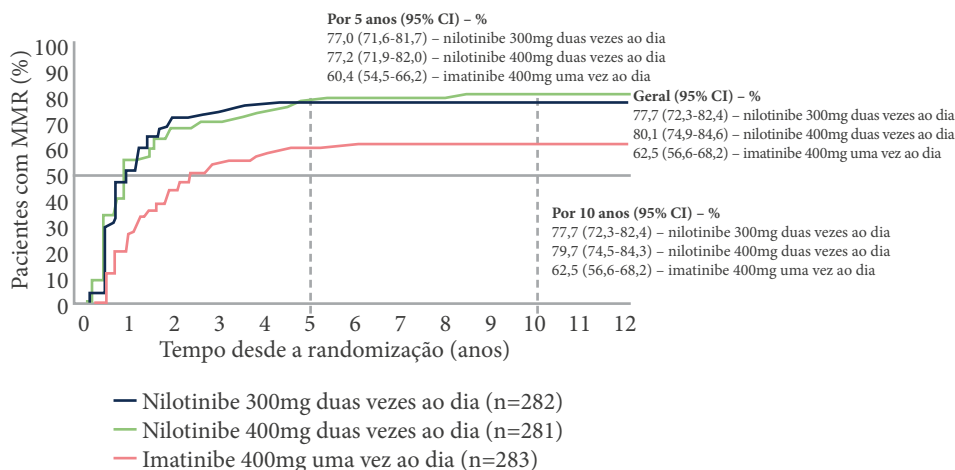
Embora vários TKIs estejam disponíveis para tratar a LMC diagnosticada recentemente em FC, cada um tem um perfil de toxicidade distinto a ser considerado ao decidir sobre a terapia. A maioria dos TKIs são razoavelmente bem tolerados, com monitoramento adequado e cuidados de suporte. Para pacientes com risco de desenvolver derrame pleural, TKI diferente de dasatinibe deve ser selecionado. Isso pode ser relevante para pacientes com história de doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica), doença cardíaca (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva) ou hipertensão não controlada. Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma complicação rara, mas importante no dasatinibe, e pacientes com HAP preexistente podem ser considerados para TKIs alternativos.

O dasatinibe também inibe a função das plaquetas e os pacientes que tomam anticoagulante podem ter um risco aumentado de complicações hemorrágicas¹⁰. O nilotinibe foi associado a hiperglicemia. Por isso, cuidado deve ser exercido em pacientes com diabetes não controlada ao iniciar a terapia. O nilotinibe deve ser evitado ou prescrito com cautela em pacientes com diabetes ou história de pancreatite. Durante o desenvolvimento pré-clínico, o nilotinibe demonstrou potencialmente prolongar o intervalo QT e parâmetros foram colocados em prática para monitorar essa complicação depois que o medicamento foi aprovado. Os pacientes devem sempre ser aconselhados a tomar nilotinibe em jejum para evitar aumento de eventos adversos.

O nilotinibe também foi associado a eventos vasculares vaso-oclusivos, como doença isquêmica do coração, eventos cerebrovasculares isquêmicos e doença

oclusiva da artéria periférica (PAOD)¹¹. No acompanhamento de dez anos no estudo ENEST-nd, aproximadamente 33,4% dos pacientes apresentaram eventos vasculares. O uso de nilotinibe deve ser limitado ou evitado em pacientes com fatores de risco, como diabetes *mellitus* ou doença arterial coronariana ou cerebrovascular. Deve-se evitar nilotinibe em pacientes com histórico vascular anterior significativo, se possível preferindo outras opções viáveis.

Figura 14. ENEST-nd: incidência cumulativa de RMM



O bosutinibe e o imatinibe são os TKIs mais seguros em relação a eventos cardiovasculares. O imatinibe causa eventos adversos incômodos de qualidade de vida, incluindo ganho de peso, fadiga, edema periférico e periorbital, dores em ossos e músculos, náuseas e outros. No entanto, a maioria é leve a moderada. Menos de 5% a 10% experimentam elevações na creatinina com terapia de longo prazo. Os eventos adversos do bosutinibe são gastrointestinais, hepáticos e renais. Entre os pacientes com essas comorbidades, o bosutinibe deve ser evitado ou usado com cautela. O bosutinibe deve ser evitado em pacientes com doença inflamatória intestinal ou disfunção renal¹².

Finalmente, a idade do paciente desempenha um papel importante na decisão do tratamento. Espera-se que os pacientes com menos de 50 anos vivam por pelo menos mais de 30 anos. Portanto, a indução de uma RMC durável pode potencialmente levar à descontinuação da terapia. Os TKIs de segunda geração induzem uma taxa significativamente maior de RMC em comparação com o imatinibe. A questão da RMC durável e uma possível descontinuação da terapia desempenham um papel menos importante em pacientes mais velhos, nos quais a descontinuação da terapia é menos relevante.

6 - FATORES PROGNÓSTICOS

Para pacientes com LMC em FC, é comum usar um dos escores de estratificação de risco, como Sokal ou Hasford para ajudar a prever resultados. Segundo o Leukemia Net 2020 (ELN), a avaliação do risco ao diagnóstico deve ser feita atualmente com o Escore EUTOS para sobrevivência em longo prazo (ELTS), uma vez que prevê a morte por CML com mais precisão do que outros escores¹³.

Em pacientes com doença de risco baixo ou intermediário, espera-se que tenham respostas ótimas com imatinibe, dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe. No entanto, selecionar um TKI de segunda geração como terapia de primeira linha com base nas pontuações de Sokal ou Hasford foi comprovadamente mais benéfico em pacientes com doença de risco intermediário ou alto, como mostrado nos principais ensaios clínicos randomizados. Pacientes com maior risco de doença têm uma probabilidade menor de atingir os marcos iniciais de RCC e de RMM e, particularmente, maiores chances de transformação da doença para FA ou CB.

7 - MONITORAMENTO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

O monitoramento do tratamento agora é quase exclusivamente feito molecularmente por PCR quantitativo, de acordo com a Escala Internacional (IS). A atualização dos marcos de resposta propostos pela European Leukemia Net (ELN) é mostrada na tabela 9.

Tabela 9. Marcos para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) expressos como % do BCR-ABL1 na Escala Internacional

	Ótimo	Alerta	Falha
Linha de base	Não aplicável	Alterações cromossômicas de alto risco, ELTS de alto risco	Não aplicável
3 meses	≤ 10%	> 10%	> 10% se confirmado em 1-3 meses
6 meses	≤ 1%	> 1%-10%	> 10%
12 meses	≤ 0,1%	> 0,1%-1%	> 1%
Qualquer momento	≤ 0,1%	> 0,1%; perda de ≤ 0,1% (MMR)*	> 1%, resistente a mutações de alterações cromossômicas de alto risco de alto risco

* Indica falha após remissão livre de tratamento; ELTS = escore EUTOS para sobrevida de longo prazo

Pacientes com LMC em terapia com TKI possuem expectativa de vida semelhante à população geral, desde que alcancem as respostas relacionadas com os objetivos descritos durante o tratamento (tabela 10). Em geral, alcançar uma resposta mais profunda e mais rápida tem sido associado a um melhor resultado.

Tabela 10. Importantes categorias de resposta em LMC

Resposta	Significa que:
BCR-ABL1 $\leq$ 10% em 6 meses; RCC tardia	Sobrevida significativamente melhorada
RMM	Melhora modesta em SLE; possível duração maior de RCC; sem benefício de sobrevida
RMC	Possibilidade de descontinuação de terapia

Os marcos de resposta são os mesmos para a terapia de primeira e de segunda linhas. Uma análise citogenética com punção de medula óssea é indicada se o monitoramento molecular não for possível, como no caso de translocações atípicas, transcrições atípicas ou aberrações cromossômicas adicionais (ACAs).

Para pacientes visando a TFR, BCR-ABL1 $<0,01\%$ ($<MR4$) a qualquer momento é considerado a resposta ideal. As recomendações do ELN aceitam uma mudança de tratamento se a resposta molecular maior (RMM) não for alcançada em 36 a 48 meses¹⁴.

8 - TKIS DE SEGUNDA E TERCEIRA LINHAS

Antes de sua aprovação para tratar LMC em FC de primeira linha, os TKIs de segunda geração foram aprovados para uso em FC de segunda linha após imatinibe. O tratamento de segunda linha com nilotinibe, dasatinibe ou bosutinibe pode produzir altas taxas de respostas em pacientes que apresentem resposta inadequada ao imatinibe, incluindo altas taxas de RMM. Vários estudos que avaliaram o nilotinibe de segunda linha, o dasatinibe ou o bosutinibe e alta dose de imatinibe (400mg, duas vezes ao dia) demonstraram taxas significativamente maiores de RCC e RMM com os TKIs de segunda geração do que com imatinibe em altas doses. Além disso, a SLP foi melhor com os TKIs de segunda geração do que com o imatinibe em altas doses. Uma mudança anterior para o TKI de segunda linha pode ser mais eficaz do que uma mudança posterior¹⁵.

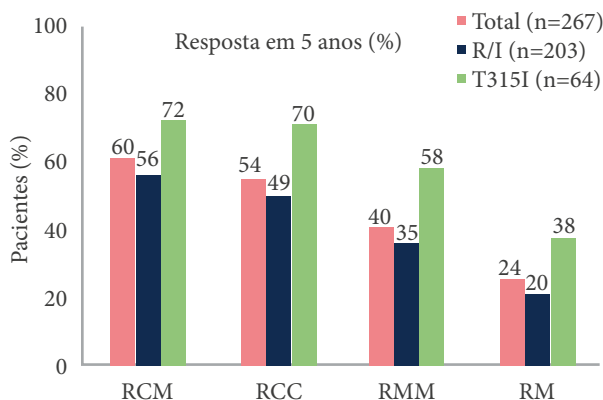
O ponatinibe é um TKI de terceira geração e o primeiro TKI na classe que exibe atividade contra LMC com mutação T315I. É 500 vezes mais potente do que o imatinibe na inibição de BCR-ABL1. A aprovação do ponatinibe foi baseada no estudo PACE de fase II, em que 449 pacientes com LMC ou leucemia

linfoblástica aguda Ph-positiva (LLA) foram tratados. Os pacientes foram considerados para esse estudo se eles tinham resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe ou se eles tinham LMC com mutação T315I. A dose de ponatinibe foi de 45mg uma vez ao dia e os pacientes foram estratificados por fase da doença e pela presença ou ausência de uma mutação T315I.

Entre 267 pacientes que receberam ponatinibe em LMC em FC, 56% alcançaram RCM em 12 meses, que incluiu 45 de 64 (70%) pacientes com mutação T315I. Pacientes responderam mais favoravelmente se tivessem recebido menos TKIs. Após um acompanhamento médio de cinco anos, 60% dos pacientes alcançaram RCM a qualquer momento; 82% daqueles permaneceram em RCM em cinco anos. Além disso, 40% dos pacientes alcançaram RMM ou melhor. Eventos oclusivos arteriais (EOAs) ocorreram em 31% dos pacientes (26% graves). A incidência ajustada à exposição de novos EOAs (15,8 e 4,9 por 100 pacientes-ano nos anos 1 e 5, respectivamente) não aumentaram com o tempo¹⁶.

Oclusão vascular foi mais frequente com o aumento da idade e em pacientes

Figura 15. Estudo PACE: ponatinibe resultados em cinco anos de acompanhamento



com história anterior de isquemia, hipertensão, diabetes ou hiperlipidemia. Fatores associados ao aumento do risco de eventos de oclusão vascular incluem idade avançada, dose mais alta, história de infarto do miocárdio ou eventos vasculares e maior duração de LMC. Estudos avaliando dose mais baixa de ponatinibe estão em andamento. Na prática da comunidade, pode ser mais seguro usar 30mg de ponatinibe por dia (e reduzir a dose para 15mg por dia para toxicidade e uma vez que uma resposta molecular seja obtida) em vez de usar a dose aprovada pela FDA de 45mg por dia.

O transplante alogênico de células-tronco manteve um lugar importante

no tratamento da LMC. Na era TKI, o transplante passou a ser o tratamento para a crise blástica (CB). A maioria dos sobreviventes de longa data após a CB foram submetidos a transplante, fazendo do transplante uma modalidade de tratamento preferida em CB. O transplante precoce também parece ter mais sucesso quando aberrações cromossômicas adicionais de alto risco (ACAs) estão presentes.

O asciminibe, que foi recentemente aprovado no Brasil, é um potente e específico inibidor alostérico de BCR-ABL1, que é mecanicamente muito diferente dos TKIs aprovados. Em vez de se ligar ao sítio de ligação de ATP da quinase, liga-se a um sítio miristoil no lobo C-terminal do KD. Sob condições fisiológicas, o sítio miristoil é ligado pelo terminal N miristoilado de ABL1, resultando em regulação da atividade da quinase ABL1.

Os resultados do estudo de monoterapia com asciminibe de fase I mostram que o asciminibe é um tratamento promissor para terapia de linha tardia em pacientes com LMC em FC, incluindo aqueles com a mutação T315I. Dados preliminares das coortes de combinação (asciminibe mais imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe) de estudo de fase I indicam que pode haver benefícios de usar asciminibe em combinação com TKIs existentes. Resultados primários de eficácia e segurança do estudo ASCSEMBL demonstraram que o asciminibe é uma nova opção de tratamento para terceira linha em pacientes refratários com LMC. Estudos em andamento e futuros em todas as linhas de terapia ajudarão a identificar se o asciminibe, sozinho ou em combinação com outros TKIs, pode ajudar a melhorar os resultados para outras populações de pacientes também, incluindo aqueles pacientes tentando atingir resposta molecular profunda e TFR.

9 - DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO

Vários estudos avaliaram se os TKIs podem ser descontinuados com segurança em pacientes que alcançaram respostas moleculares profundas em longo prazo. No estudo Stop Imatinib (STIM), 100 pacientes que alcançaram a resposta molecular completa (ou seja, redução de $> 5\log$ nos níveis de transcritos BCR-ABL1 e transcritos indetectáveis em RT-PCR quantitativo) após menos de dois anos de tratamento com imatinibe interromperam a terapia com TKI e foram seguidos prospectivamente. Quarenta e dois pacientes (61%) experimentaram recaída molecular. Após a reintrodução do imatinibe, 26 pacientes alcançaram novamente RMC. Os outros 16 pacientes tiveram diminuição nos níveis de transcritos BCR-ABL1. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos¹⁷.

As taxas de TFR relativamente mais altas observadas com pacientes inicialmente tratados com TKIs de segunda geração sugerem que os TKIs de segunda geração podem ser preferidos como terapia inicial, para pacientes nos quais

eventual descontinuação de TKI pode ser particularmente valorizada (por exemplo, pacientes mais jovens com expectativa de viver mais anos, beneficiando-se da interrupção do TKI).

10 - CONCLUSÃO

Espera-se que a maioria dos pacientes com LMC tenha uma vida normal. Também se espera que eles continuem a terapia com regimes baseados em TKI, compatíveis com o tratamento, e que sejam monitorados de perto quanto a sinais de resistência, a fim de mudar a terapia em tempo hábil e/ou considerar transplante de medula óssea alogênico antes da progressão da LMC. As orientações, no futuro, devem se concentrar no potencial de cura molecular da LMC, ou seja, na obtenção de uma resposta molecular completa, durável e que persista após a descontinuação da terapia com TKI.

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society; 2019.
2. Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-93.
3. Ilaria RL Jr., Van Etten RA. P210 and P190 (BCR/ABL) induce the tyrosine phosphorylation and DNA binding activity of multiple specific STAT family members. *J Biol Chem*. 1996;271(49):31704-10.
4. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D et al. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCRABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood*. 2008;111(4):1774-80.
5. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
6. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-27.
7. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20): 2333-40.
8. Hughes T, Saglio G, Larson R et al. Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: Enestnd 10-year analysis. *Blood*. 2019;134: 2924.
9. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7.
10. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114:261-3.
11. Hughes T, Saglio G, Larson R et al. Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: Enestnd 10-year analysis. *Blood*. 2019;134:2924.
12. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Kim DW et al. Effects of bosutinib treatment on renal function in patients with Philadelphia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Oct;17(10):684-95.
13. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:2138-49.
14. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966-84.
15. Garcia-Gutierrez JV, Herrera P, Abalo LL et al. Impact of second-generation tyrosine kinase inhibitors as second line treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:632.

16. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
17. Mahon FX, Rea D, Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029-35.



Capítulo 5

Leucemia linfoide crônica

1 - INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide crônica (LLC) é a leucemia mais comum do Ocidente e acomete, na maioria dos casos, a população mais idosa¹, com uma incidência de 4,2 casos em 100 mil ao ano. A incidência aumenta para mais de 30 casos em 100 mil ao ano em idades acima de 80 anos². Existe uma diferença de incidência entre homens (6,8 casos em 100 mil ao ano) e mulheres (3,5 casos em 100 mil ao ano), assim como entre caucasianos (7,3 e 3,8 casos em 100 mil ao ano para homens e mulheres, respectivamente), afrodescendentes (4,9 e 2,4 casos em 100 mil ao ano para homens e mulheres, respectivamente) e asiáticos (1,5 e 0,7 casos em 100 mil ao ano para homens e mulheres, respectivamente)³. A doença normalmente tem curso indolente, mas pode se tornar agressiva, com recaídas frequentes, podendo apresentar evolução para linfomas agressivos – tipicamente o linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (transformação de Richter).

A leucemia linfóide crônica tem um dos maiores riscos familiares de doença entre câncer⁴. Uma história familiar da doença é o risco conhecido como mais forte fator para o desenvolvimento para tal⁵. Existe uma suscetibilidade genética para LLC, com risco aumentado em seis a nove vezes para familiares de pacientes com LLC. Porém, a triagem de rotina para LLC não é recomendada na população em geral ou em parentes de pacientes com LLC.

Na última década, estudos genômicos e epigenômicos expandiram nosso conhecimento da patogênese da doença, revelando um grande número de novas alterações que podem impulsionar a evolução da mesma⁶. Além disso, a compreensão da interação entre as células tumorais e seu microambiente têm sido fundamentais no desenvolvimento de novos agentes direcionados, que estão transformando a forma como lidamos com a doença.

2 - DIAGNÓSTICO

Apresentação clínica

Sintomas

A maioria dos pacientes são assintomáticos e um hemograma de rotina revela uma linfocitose absoluta, levando ao diagnóstico de LLC. Outros pacientes consultam um médico porque notaram um aumento indolor dos gânglios linfáticos, muitas vezes na região cervical, que aumentam e diminuem espontaneamente, mas não desaparecem por completo. De 5% a 10% dos pacientes apresentam os sintomas B típicos do linfoma, que incluem um ou mais dos seguintes⁷:

- 
- Perda de peso não intencional $\geq 10\%$ do peso corporal nos seis meses anteriores;
 - Febre $> 38^{\circ}\text{C}$ por duas ou mais semanas sem evidência de infecção;
 - Sudorese noturna sem evidência de infecção;
 - Fadiga extrema (ou seja, status de desempenho ECOG 2 ou pior; não pode trabalhar ou não pode realizar atividades habituais).

Ocasionalmente, pacientes podem apresentar distúrbio de imunodeficiência adquirida (manifestada por infecções), complicações autoimunes, como anemia hemolítica, trombocitopenia e aplasia pura de eritrócitos, ou reações exageradas a picadas de animais.

Sinais

O achado anormal mais comum no exame físico do paciente com LLC é a linfadenopatia, presente em 50% a 90% dos pacientes. Os linfonodos cervicais, supraclaviculares e axilares são os mais afetados. Caracteristicamente, os nódulos aumentados são firmes, arredondados, discretos, indolores e livremente móveis à palpação.

O baço é o segundo órgão linfoide mais frequentemente aumentado, sendo palpavelmente aumentado em 25% a 55% dos casos. O aumento do fígado pode ser observado no momento do diagnóstico inicial em 15% a 25% dos casos. Em geral, o fígado está levemente aumentado, variando de 2cm a 6cm abaixo do rebordo costal direito.

As células LLC podem infiltrar qualquer órgão, mas, provavelmente, devido à facilidade de exame, a pele é o tecido não linfoide que é mais comumente reconhecido como envolvido no diagnóstico. As lesões cutâneas (leucemia cútis) envolvem mais frequentemente a face e podem se manifestar como máculas, pápulas, placas, nódulos, úlceras ou bolhas. O envolvimento pode ser confirmado por biópsia da pele. A leucemia cútis é observada em menos de 5% dos casos e pode não afetar significativamente o prognóstico geral, a menos que a biópsia revele a transformação de Richter.

Laboratório

Citopenias

Neutropenia, anemia e trombocitopenia podem ser observadas no momento do diagnóstico inicial e geralmente não são graves. Além disso, infiltração da medula óssea, anemia hemolítica autoimune, aplasia pura de eritrócitos,

trombocitopenia autoimune e agranulocitose podem contribuir para o desenvolvimento de citopenias.

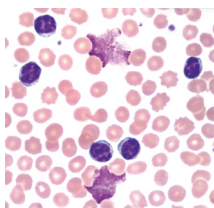
Alterações de imunoglobulinas

A hipogamaglobulinemia está presente em aproximadamente 25% dos pacientes no momento do diagnóstico e pode se desenvolver mais tarde em até dois terços dos pacientes no curso da doença. Normalmente, todas as três classes de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) estão diminuídas, mas em alguns pacientes apenas uma ou duas estão baixas. Graus significativos de hipogamaglobulinemia e neutropenia, quando presentes, aumentam a vulnerabilidade de pacientes com LLC a infecções bacterianas importantes. Aumentos policlonais nas gamaglobulinas são observados em até 15% dos pacientes, enquanto uma proteína monoclonal (proteína M) está presente em até 5% dos pacientes.

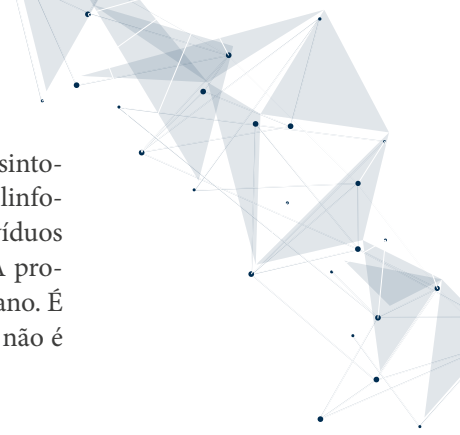
Diagnóstico definitivo

O diagnóstico de LLC é estabelecido pelo seguinte critério: presença de $5 \times 10^9/l$ de linfócitos B monoclonais no sangue periférico. A clonalidade dos linfócitos B circulantes precisa ser confirmada pela demonstração de restrição de cadeia leve usando citometria de fluxo. As células de leucemia encontradas no esfregaço de sangue são caracteristicamente pequenos linfócitos de aparência madura com um bordo estreito do citoplasma e um núcleo denso, sem nucléolos discerníveis e com cromatina parcialmente agregada (figura 16). Linfócitos ou prolinfócitos atípicos podem ser vistos, mas não devem exceder 55%^{7,8}.

Figura 16. Células de leucemia presentes no sangue



Na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017, bem como nas versões anteriores, o linfoma de pequenas células (LPC) e LLC são considerados uma entidade única. Caso os linfócitos B em sangue periférico sejam $< 5 \times 10^9/l$ e exista linfadenopatia e/ou esplenomegalia (detectada por qualquer exame físico ou estudos de imagem), o LPC, em vez de LLC, é diagnosticado. As células de LPC mostram o mesmo imunofenótipo da LLC. Embora o LPC tenha uma circulação clonal, o diagnóstico de LPC deve ser confirmado por avaliação histopatológica de uma biópsia de linfonodo, quando possível.



Na ausência de linfadenopatia, de organomegalia, de citopenia e de sintomas clínicos, a presença de $< 5 \times 10^9/l$ de linfócitos B monoclonais define a linfocitose B monoclonal (MBL)⁷, que pode ser detectada em até 5% de indivíduos com hemograma normal e com frequência aumentando com a idade. A progressão para LLC ocorre em pelo menos 1% a 2% dos casos de MBL por ano. É importante orientar os pacientes e indivíduos saudáveis que MBL ainda não é uma leucemia ou um linfoma^{9,10}.

3 - IMUNOFENOTIPAGEM

As células LLC coexpressam os antígenos de superfície das células B, CD19 e CD20, junto com CD5, CD23, CD43 e CD200. Os níveis de CD20 de superfície, de imunoglobulina de superfície (Ig) e de CD79b são caracteristicamente baixos em comparação com aqueles encontrados em células B normais⁹. Cada clone de células de leucemia é restrito à expressão de cadeias leves de Ig kappa ou lambda ou tem nenhuma expressão aparente de nenhum dos dois.

4 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Poucas síndromes podem ser confundidas com LLC. Em casos de infecções virais, a presença de linfocitose deve ser óbvia a partir da presença de febre e de outros achados clínicos. No entanto, a febre pode ocorrer na LLC por infecção bacteriana concomitante. Coqueluche pode causar uma contagem total de linfócitos particularmente alta.

Outras doenças linfoproliferativas, como macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia de células pilosas ou linfoma (especialmente células do manto) na fase leucêmica são diferenciadas com base na morfologia e na imunofenotipagem de linfócitos circulantes e/ou de medula óssea.

5 - ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO, ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

Dois sistemas de estadiamento clínico amplamente aceitos coexistem, em homenagem aos primeiros autores das publicações originais: Rai¹¹ e Binet¹². A classificação de Rai foi posteriormente modificada para reduzir o número maior de grupos de prognósticos¹³. Ambos os sistemas descrevem três grandes grupos de prognóstico com desfechos clínicos distintos. Essas duas classificações são simples, baratas e dependem de um exame físico e de testes de laboratório padrão. Eles não requerem ultrassom, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) – tabela 11.

Tabela 11. Sistemas de estadiamento

Binet	Binet modificado	RAI
0 – Linfocitose > 15 mil/mm ³ ou > 40% linfócitos na medula óssea	Baixo risco	A: < 3 áreas linfonodais acometidas
1 – Estágio 0 com aumento de linfonodo	Risco intermediário	B: ≥ 3 áreas linfonodais acometidas
2 – Estágio 0-1 com esplenomegalia e/ou hepatomegalia	Risco intermediário	-
3 – Estágio 0-2 com hemoglobina <11g/dl	Risco alto	C: hemoglobina < 10g/dl e/ou plaquetas <10x10 ⁴ /mm ³
4 – Estágio 0-3 com plaquetas <10x10 ⁴ /mm ³	Risco Alto	

Marcadores prognósticos adicionais estão disponíveis para prever o prognóstico de pacientes com LLC. Pacientes com del(17p) ou uma mutação no TP53 tem o pior prognóstico, pelo menos na era da quimioimunoterapia (CIT), com uma sobrevida global (SG) mediana de 2 a 5 anos^{14,15}. Como os clones leucêmicos podem evoluir, FISH para as análises de mutação del(17p) e TP53 devem ser repetidas antes de qualquer linha de terapia¹⁶. Cerca de 60% dos pacientes com LLC que precisam de tratamento têm um status IGHV não mutado^{17,18}. Células com o status de IGVH não mutado tem uma instabilidade genética mais alta. SG e tempo para tratamento são significativamente mais curtos nesse grupo de pacientes.

Atualmente, o escore prognóstico mais relevante é o Índice Prognóstico Internacional LLC (CLL-IPI)¹⁹. Ele usa uma classificação ponderada de cinco fatores prognósticos independentes: deleção e/ou mutação de TP53 (chamados coletivamente de TP53 disfunção), status mutacional IGHV, β2-microglobulina sérica, estágio clínico e idade. O CLL-IPI separa quatro grupos com sistemas operacionais diferentes em cinco anos (tabela 12). O valor prognóstico do CLL-IPI precisará ser revisado quando os testes com agentes direcionados e um acompanhamento mais longo ficarem disponíveis. Um valor muito importante do CLL-IPI também reside no fato de que identifica – com mais precisão do que o estadiamento clínico – os pacientes com LLC sem necessidade de terapia.

Tabela 12. Índice Prognóstico Internacional

Idade	Idade >65 anos	1 ponto
Estádio clínico	Binet B-C ou RAI I-Iv	1 ponto
β2-microglobulina	> 3,5mg/l	2 pontos
Status mutacional de IGHV	Não mutado	2 pontos
Status de TP53	Deleção 17p ou mutação TP53	4 pontos

Pontuação: 0-1 – risco baixo; 2-3 – risco intermediário; 4-6 – risco alto; 7-10 – risco muito alto

Doença em estágio inicial assintomático, conforme determinado por qualquer o sistema de estadiamento – Rai ou Binet, precisa de avaliação de risco adicional. Após o primeiro ano, quando todos os pacientes devem ser vistos em intervalos de três meses, os pacientes podem ser acompanhados a cada três a 12 meses dependendo da carga e da dinâmica da doença pelos seguintes exames recomendados (tabela 13).

Tabela 13. Avaliação clínico-laboratorial ao diagnóstico e seguimento

	Ao diagnóstico	Evolução pré-tratamento	Avaliação ao fim do tratamento	Seguimento
Anamnese, exame físico e performance status	Sim	Sim	Sim	Sim
Hemograma completo	Sim	Sim	Sim	Sim
Bioquímica completa, teste de Coombs e dosagem de imunoglobulinas	Não	Sim	Sim	Sim
Citogenética (FISH) e genética molecular para mutação de TP53 ou del(17p)	Não	Sim	Não	Não
Status mutacional de IGVH	Não	Sim	Não	Não
Aspirado e biópsia de medula óssea	Não	Sim*	Não	Não
Sorologia de hepatite B e C, HIV e CMV	Não	Sim	Não	Não
Exames de imagem	Não	Sim*	Sim**	Não

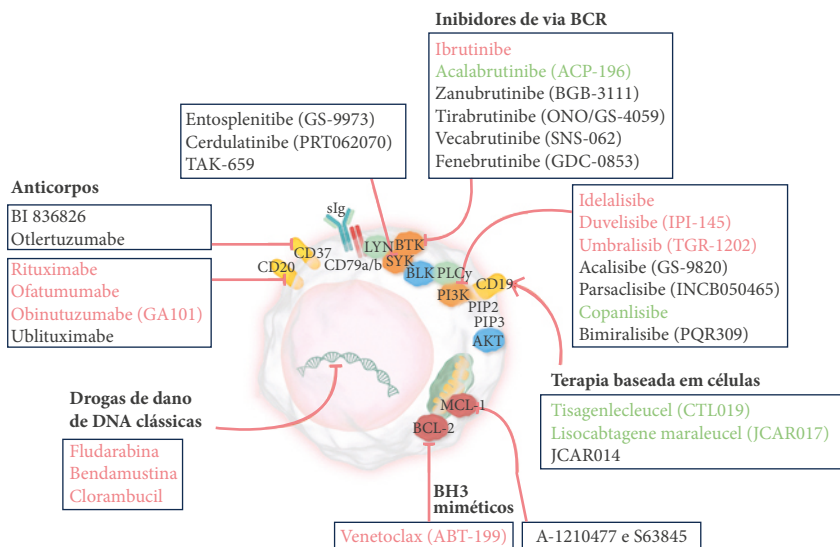
* Somente se clinicamente indicado. Exemplo: avaliar citopenias não relacionada a doença

** Em estudos clínicos e em pacientes sintomáticos que façam terapia com venetoclax

6 - TRATAMENTO

Uma vez que a maioria dos casos de LLC continua sendo incurável, os objetivos da terapia são melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. Na vida diária, desfechos relatados em ensaios clínicos, como taxa de resposta, mínimo status de doença residual (DRM) ou sobrevida livre de progressão (SLP), podem ser mais relevantes para pacientes jovens e/ou em boa forma do que em pacientes mais velhos e/ou com comorbidade. Em última análise, na maioria dos pacientes, a sobrevivência depende do efeito e da escolha das sequências de tratamento dadas ao longo do curso da doença. Atualmente, existem múltiplos tratamentos disponíveis para LLC. Essas drogas ou combinação de drogas atuam em diferentes vias de sinalização da doença, conforme mostrado na figura 17.

Figura 17. Tratamentos disponíveis para LLC²¹



Estudos anteriores mostraram que o tratamento precoce com agentes quimioterápicos não se traduzem em sobrevivência como vantagem em pacientes com LLC em estágio inicial^{20,21}, considerando que os pacientes intermediários (estádios I e II) e doença de alto risco (estádios III e IV) – de acordo com a classificação Rai modificada ou no estágio Binet B ou C – geralmente se beneficiam do início do tratamento. Esses pacientes podem ser monitorados sem terapia até que eles tenham evidências de doença progressiva ou sintomática (resumida como “doença ativa”). Pelo menos um dos seguintes critérios devem ser atendidos:

Critérios para início de terapia na leucemia linfocítica crônica⁷

Insuficiência da medula: hemoglobina (10g/dl) ou contagem de plaquetas (100x10⁹/l);

Esplenomegalia: maciça, progressiva ou sintomática;

Linfadenopatia: maciça, progressiva ou sintomática;

Linfocitose: progressiva, com aumento de 50% ao longo de um período de dois meses, ou duplicação de linfócitos ao longo do tempo (seis meses);

Complicações autoimunes pouco responsivas a corticosteroides;

Envolvimento extranodal sintomático;

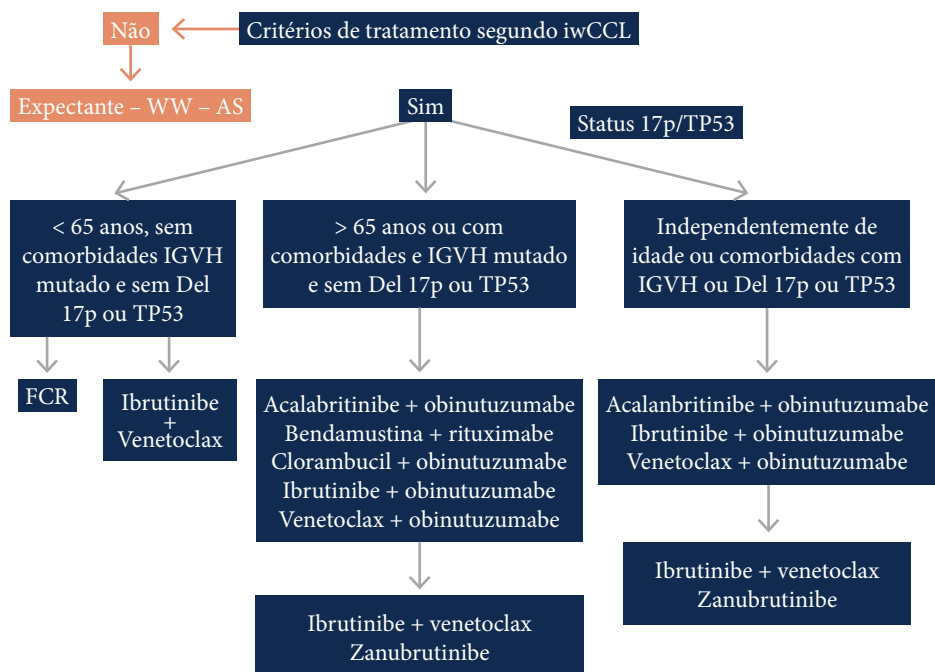
Sintomas relacionados à doença: perda de peso de 10% ao longo de seis meses, fadiga significativa, febre por duas semanas sem infecção e suores noturnos por um mês sem infecção.

Atualmente, os múltiplos fatores clínicos e biológicos ajudam a definir o curso individual da doença. Quatro fatores distintos orientam o tratamento individualizado: (1) mutação e/ou exclusão de TP53; (2) idade > 65 anos; (3) presença e nível de comorbidades (escala CIRS > 6)²²; e (4) status mutacional do gene de região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV). De acordo com o International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), estes quatro fatores são a base para a decisão de qual a terapia mais indicada.

Tratamento de primeira linha

Para terapia de primeira linha, diferentes estratégias de tratamento estão disponíveis (figura 18), como o tratamento contínuo com inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTKis) ou como a terapia por tempo limitado com quimioimunoterapia (CIT) e anticorpos CD20. Terapias finitas com novos agentes, como a combinação de venetoclax mais obinutuzumabe ou de ibrutinibe mais venetoclax, também podem ser utilizadas nesse cenário. Além disso, foi aprovada recentemente a combinação de venetoclax mais obinutuzumabe como terapia de primeira linha para LLC. Portanto, esse tempo limitado, livre de regime CIT é uma terceira opção. Novamente, a decisão sobre qual tratamento deve incluir uma avaliação do status de IGHV e TP53, bem como fatores relacionados ao paciente, como medicamentos, comorbidades, preferências, disponibilidade de drogas e potencial de adesão ao tratamento.

Figura 18. Tratamento de LLC de primeira linha



A terapia até a progressão com ibrutinibe sozinho ou em combinação com anticorpos CD20 produziu uma SLP mais longa quando comparada com CIT de duração fixa (fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe – FCR), bendamustina + rituximabe (BR) e clorambucila + obinutuzumabe em ensaios randomizados de fase III²³⁻²⁵. No entanto, a duração ideal do tratamento com ibrutinibe não foi definida. Dados de um estudo de fase III, que comparou ibrutinibe + rituximabe *versus* FCR em pacientes jovens e em boa performance, sugerem que um benefício do tratamento para pacientes tratados com ibrutinibe pode existir²³. Dois ensaios publicados, o que permitiu um cruzamento para ibrutinibe em pacientes que progridem após CIT, não mostraram diferença na SG até agora. O estudo clínico Alliance, que comparou BR *versus* ibrutinibe sozinho *versus* ibrutinibe mais rituximabe em pacientes com 65 anos, não mostrou diferença entre ambos os braços contendo ibrutinibe, mas uma significativa diferença na SLP para ambos os braços contendo ibrutinibe *versus* BR (74% contra 87% e 88% em dois anos, respectivamente)²⁴.

No estudo ILLUMINATE, pacientes com mais de 65 anos de idade ou com comorbidades significativas foram randomizados entre clorambucil mais obinutuzumabe (por seis meses) e ibrutinibe mais obinutuzumabe. Uma SLP significativamente diferente foi estimada em 30 meses a 79% (95% IC; 70-85] no grupo

ibrutinibe + obinutuzumabe *versus* 31% (95% IC; 23-40) no grupo clorambucil + obinutuzumabe²⁵.

O estudo ELEVATE investigou o BTKi acalabrutinibe sozinho ou em combinação com obinutuzumabe em comparação com CIT com clorambucil + obinutuzumabe em pacientes idosos com LLC²⁶. O estudo mostrou um benefício claro para ambos os braços contendo acalabrutinibe em relação à SLP (HR 0,10; IC 95%; 0,06-0,17) para acalabrutinibe + obinutuzumabe; HR 0,20; IC 95%; 0,13-0,30 para acalabrutinibe sozinho). Infelizmente, o estudo não foi programado por mostrar um benefício ao adicionar obinutuzumabe ao acalabrutinibe. Com seguimento mais longo desse estudo, a curva da combinação de acalabrutinibe + obinutuzumabe está se mostrando superior. Apesar da toxicidade claramente maior da CIT.

O estudo SEQUOIA investigou o zanubrutinibe em monoterapia em comparação a bendamustina + rituximabe em paciente com mais de 65 anos ou com comorbidades. Uma coorte isolada para pacientes com mutação 17p e/ou TP53 também foi avaliada. O estudo mostrou uma SLP superior para o grupo do zanubrutinibe (HR 0,42; IC de 95%; 0,28-0,63; $p < 0,0001$)²⁷.

A terapia por tempo limitado por 12 meses com venetoclax + obinutuzumabe foi comparada com clorambucil + obinutuzumabe (por 12 meses) em pacientes com comorbidades. Os dados do ensaio CLL14 mostraram, após 28 meses (tempo médio de observação), uma SLP de 88% em 24 meses para a combinação de venetoclax *versus* 64% para o grupo CIT²⁸. Análises de subgrupo para doença IGHV-mutado também demonstrou um benefício significativo para venetoclax + obinutuzumabe em comparação com clorambucil + obinutuzumabe, bem como para doença IGHV-não mutada (IGHV-mutado: HR 0,33; 0,16-0,70; IGHV- não mutado: HR 0,23; 0,15-0,35)²⁹. Até agora, nenhuma diferença na SG tem sido observada. A combinação de venetoclax + obinutuzumabe, se disponível, seria a terapia preferida em comparação com CIT para pacientes com comorbidades.

Como os dados para pacientes com bom status de performance ainda não estão disponíveis para venetoclax + obinutuzumabe, nenhuma recomendação clara pode ser dada para esse grupo, mas espera-se que essa combinação também mostre superioridade neste cenário. Para a escolha entre venetoclax + obinutuzumabe *versus* ibrutinibe ou outro BTKi, a terapia com tempo limitado deve ser preferida, mas o perfil de efeitos colaterais (insuficiência renal e risco de lise tumoral *versus* fibrilação atrial e risco de sangramento), o modo de aplicação (intravenosa – IV, infusão de anticorpos *versus* medicação oral apenas), a intensidade dos controles (aumento de cinco semanas no período com a combinação) e um acompanhamento mais curto têm que ser levados em consideração.

A CIT ainda pode ser considerada uma primeira linha para pacientes sem comorbidades, bom status de performance com LLC e status de IGHV mutado^{30,31}.

O risco em longo prazo da CIT para induzir neoplasia secundária, leucemias/síndromes mielodisplásicas (SMD) e infecções deve ser levado em consideração. Da mesma forma, histórico de fibrilação atrial, de arritmias ventriculares ou de outros distúrbios cardiovasculares, terapia de anticoagulação ou antiplaquetária concomitante, comedicação ou problemas de conformidade devem ser considerados e discutidos com o paciente antes de iniciar a terapia com BTKi^{32,33}. Para o escalonamento de dose de venetoclax, a acessibilidade ao centro médico para pacientes considerados para venetoclax + obinutuzumabe deve ser discutido, bem como a falta de dados de acompanhamento em longo prazo.

Entre os pacientes selecionados para tratamento com CIT, aqueles pacientes jovens, com menos de 65 anos e com bom status de performance em LLC, devem receber terapia FCR³⁴. BR deve ser considerado para pacientes aptos com idade superior a 65 anos devido ao aumento das taxas de infecções e de neoplasia mieloide secundária com FCR^{35,36}. Em pacientes com comorbidades, clorambucil + obinutuzumabe podem ser considerados, se o tratamento com agentes direcionados não for um opção, e também podem ser usados em pacientes idosos em boa forma, embora não haja dados disponíveis nesse grupo.

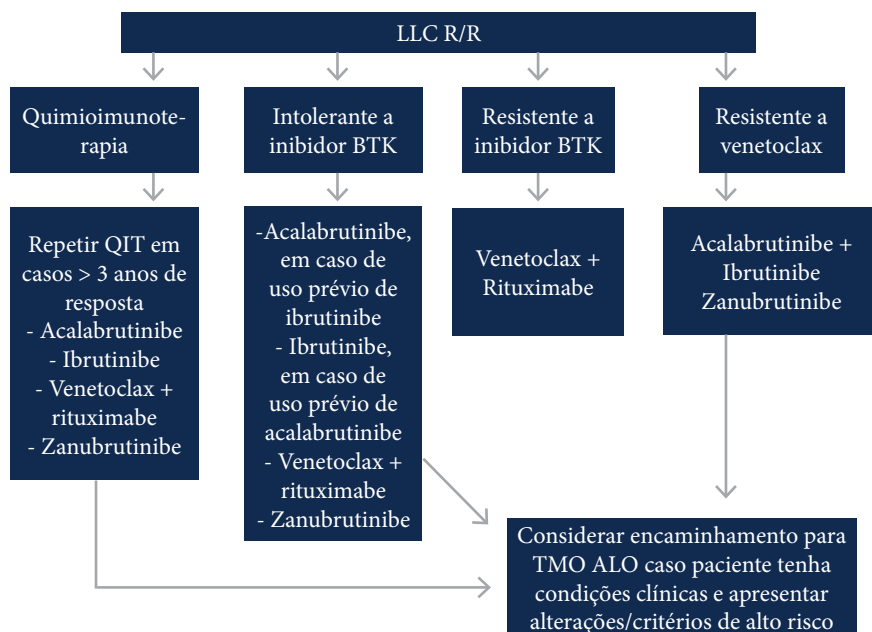
Pacientes com mutação TP53 ou del(17p) devem receber terapia de primeira linha com BTKis. A CIT não é uma opção devido ao mau prognóstico com essa terapia, independentemente do status de IGHV³⁴. A terapia com ibrutinibe pode levantar preocupações devido a histórico de arritmias, significativa comorbidade cardiovascular, uso de drogas antiplaquetárias concomitantes ou terapia anticoagulante ou concomitante com inibidores fortes de CYP3A4, incluindo antiarrítmicos ou anti-hipertensivos (que não podem ser alterados para drogas alternativos). Se disponíveis, outros BTKis podem ter um diferente perfil de efeito colateral, pelo menos no que diz respeito à incidência de arritmias³⁷. Alternativamente, o inibidor BCL2 venetoclax como monoterapia contínua ou também por tempo limitado na terapia com venetoclax + obinutuzumabe seria a opção preferida. Uma análise de subgrupos do estudo CLL14 também demonstrou menos eficácia de venetoclax + obinutuzumabe na mutação de TP53 ou del(17p), embora a diferença fosse muito menor do que no braço CIT³⁸.

A combinação das classes de BTKi e BCL2 foi aprovada com dados do estudo CAPTIVATE. Trata-se da combinação de ibrutinibe em associação com venetoclax por um período fixo de 15 meses. Inicia-se uma fase de três meses com ibrutinibe em monoterapia e, do quarto ao 15º mês de tratamento, segue-se com a combinação. Tal estratégia visa, principalmente, a mitigar os possíveis eventos adversos relacionados à síndrome de lise tumoral. As respostas são muito altas, com mais de 80% dos pacientes livres de doença em um seguimento de três anos, incluindo todos os subgrupos de risco, seja em paciente idosos ou não e naquele de melhor ou pior prognóstico³⁹.

Tratamento de doença recaída ou refratária

Como na primeira linha de tratamento, na recidiva, o tratamento só deve ser iniciado em pacientes sintomáticos e não simplesmente no momento do reaparecimento da doença (figura 19). Muitos pacientes com CLL recidivada, mas assintomática, podem ser seguidos sem terapia por um longo período de tempo. Mesmo interrompendo medicamentos de uso contínuo, BTKis ou venetoclax (por exemplo, por causa de efeitos colaterais) não requerem necessariamente um tratamento alternativo imediato, particularmente se a LLC estiver em remissão. No caso de rápida progressão nos agentes-alvo, mudança imediata de terapia é recomendada.

Figura 19. Tratamento de LLC em pacientes R/R



Em caso de remissões de longa duração (> 3 anos) até terapias anteriores de tempo limitado, os pacientes podem ser reexpostos ao mesmo regime de tratamento, embora os dados sejam limitados sem observação de longo prazo⁴⁰. Em caso de recidiva sintomática dentro de três anos após terapia de duração fixa ou não resposta à terapia⁴¹, o regime terapêutico deve ser alterado, independentemente do tipo de terapia de primeira linha (CIT ou novas terapias).

Uma das duas opções de tratamento a seguir deve ser escolhida: venetoclax + rituximabe por 24 meses⁴², ibrutinibe ou zanubrutinibe como terapia contínua^{43,44}. O estudo APLINE, que comparou diretamente ibrutinibe contra

zanubrutinibe, mostrou superioridade em termos de SLP para zanubrutinibe, com menos eventos adversos⁴⁵. Em caso de progressão em terapia com BTKi, a terapia baseada em venetoclax é o tratamento preferido⁴⁶, como mudança para um BTKi em caso de terapia prévia com venetoclax⁴⁷. Cada vez mais, dados sobre retratamento após terapia finita estão sendo publicados, o que pode se tornar uma vertente para aqueles pacientes previamente tratados com BCL2+anti-CD20 ou mesmo IBTK + BCL2³⁹.

O transplante de célula-tronco alogênica (TCTH) deve ser considerado⁴⁸ em pacientes refratários ao CIT com mutação TP53 ou del(17p). A terapia com TCTH deve ser discutida com o paciente como uma opção de tratamento curativo em caso de risco de transplante é baixo. Pacientes refratários ao CIT e à nova terapia com inibidor também devem ser avaliados para TCTH⁴⁹.

Avaliação da resposta

A avaliação da resposta inclui um exame físico cuidadoso e um hemograma completo. A biópsia de medula e a avaliação de MRD devem ser realizadas para definir a remissão completa e o estado de MRD em estudos de ensaios clínicos, bem como tomografias⁷. Para a avaliação de resposta fora dos ensaios clínicos, a biópsia de medula óssea e a TC podem ser úteis, mas não são obrigatórias.

Acompanhamento, implicações em longo prazo e sobrevida

No momento, não está claro se remissões duradouras observadas em uma minoria de pacientes após CIT ou TCTH, assim como também com combinações baseadas em venetoclax, são equivalentes a uma cura funcional em uma proporção de pacientes. Portanto, observação ao longo da vida e acompanhamento são recomendados para todos os pacientes. Em pacientes totalmente assintomáticos, o acompanhamento deve incluir hemograma completo e exame físico minucioso, procurando por linfomegalias e esplenomegalia, a cada três a 12 meses, dependendo da dinâmica da doença. Atenção especial deve ser dada ao aparecimento de citopenia autoimune. Além disso, os pacientes com LCC têm um risco duas a sete vezes maior de desenvolver malignidades secundárias, principalmente cânceres sólidos, mas também de desenvolver SMD secundária ou leucemia mieloide aguda.

7 - SÍNDROME DE RITCHER⁵⁰

A síndrome de Richter (RT) é definida como a ocorrência de um linfoma agressivo em pacientes com diagnóstico prévio ou concomitante de LLC. Ela é caracterizada por uma mudança na histopatologia e na biologia da LLC original. Em 95% a 99% dos casos, essa mudança é para um linfoma difuso de grandes células B

(LDGCB). Linfoma de Hodgkin (0,5% a 5%) também tem sido descrito e, menos frequentemente, a transformação tem sido descrita em linfomas plasmablasticos.

O diagnóstico deve ser confirmado por um exame histopatológico de um linfonodo (biópsia ou excisão). Uma emissão de pósitrons em tomografia (PET-TC) pode ser útil para guiar a biópsia. A transformação de Richter em LDGCB geralmente tem um prognóstico ruim, em particular se LDGCB é clonalmente relacionado à LLC e/ou se o paciente foi exposto à LLC anterior à terapia. Por essa razão, é altamente recomendável definir a relação clonal entre LDGCB e LLC comparando sequências de IGHV.

Regimes de tratamento para RT incluem terapias usadas em LDGCB, como rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona (R-CHOP). Tratamento mais intenso inclui regimes como rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona alternando com metotrexato e citarabina (R-hyperCVAD) ou oxaliplatina, fludarabina, citarabina e rituximabe (OFAR). Não há um melhor resultado e esses regimes podem causar toxicidade considerável. Se possível, esses pacientes devem entrar em ensaios.

A duração da resposta da transformação de Richter é tipicamente curta e TCTH deve ser recomendado a todos os pacientes com a transformação de Richter relacionada à clonagem com um doador disponível e aptidão suficiente. Em pacientes inadequados para TCTH, transplante autólogo de células-tronco pode ser considerado. A nova classe de anticorpos biespecíficos apresenta dados promissores nessa patologia.

8 - PERSPECTIVAS

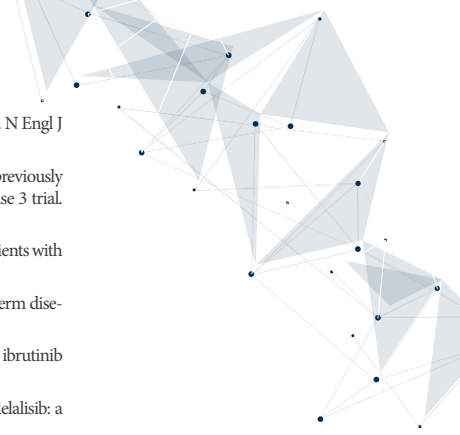
Tem sido notável o avanço de terapias para LLC nos últimos anos. Para os próximos anos, são esperados novos avanços terapêuticos, sejam em medicamentos, sejam em terapia celular. Opções adicionais para alvos existentes, como zanubrutinibe, estarão disponíveis em breve. Para pacientes duplamente refratários, que progrediram com BTK e BCL2, o inibidor de BTK não covalente é o pirtobrutinibe. Ele tem demonstrado respostas muito satisfatórias nesse cenário de dupla refratariedade⁵¹.

No campo da terapia celular, vale ressaltar o desenvolvimento das terapias com células T quiméricas (CAR-T). Estudos com lisocabtagene maraleucel (lisa-cel) estão em andamento e já mostram respostas surpreendentes para paciente refratários, em especial com três ou mais linhas de tratamento, o que levou a sua aprovação em 2024 nos Estados Unidos^{52,53}.

Concluindo, o arsenal terapêutico para LCC está cada vez maior e o melhor sequenciamento de drogas, assim como uma perfilhação de pacientes mais adequada, nos permitirá maximizar as respostas que cada terapia.

REFERÊNCIAS

1. Tausch E, Mertens D, Stilgenbauer S. Advances in treating chronic lymphocytic leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:65.
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):23-33.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD: Estados Unidos.
4. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR et al; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA.* 2016;315(1):68-76.
5. Slager SL, Benavente Y, Blair A et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):41-51.
6. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature.* 2015;526(7574):525-30.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131:2745-60.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4^a ed. Lyon: IARC; 2017.
9. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2008;359:575-83.
10. Slager SL, Lanasa MC, Marti GE et al. Natural history of monoclonal B-cell lymphocytosis among relatives in CLL families. *Blood.* 2021;137(15):2046-56.
11. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46:219-34.
12. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48:198-204.
13. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR (eds). *Chronic lymphocytic leukemia: recent progress and future directions.* New York, NY: Alan R. Liss, Inc; 1987:253-64.
14. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood.* 2009;114:2044-50.
15. Zenz T, Eichhorst B, Busch R et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:4473-9.
16. Landau DA, Carter SL, Stojanov P et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell.* 2013;152:714-26.
17. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94:1840-7.
18. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood.* 2002;99:1023-9.
19. International CLL IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17:779-90.
20. Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338:1506-14.
21. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia.* 2017;31:2833-7.
22. Parmelee PA, Thurais PD, Katz IR et al. Validation of the cumulative illness rating scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Feb;43(2):130-7.
23. Shanafelt T, Wang V, Kay N et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381:432-43.
24. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379:2517-28.
25. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:43-56.
26. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1278-91.
27. Tam CS, Brown JR, Kahl BS et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-43.

- 
28. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019;380:2225-36.
 29. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1188-200.
 30. Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127:208-15.
 31. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016;127:303-9.
 32. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol.* 2018;180:666-79.
 33. de Weerdt I, Koopmans SM, Kater AP et al. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica.* 2017;102:1629-39.
 34. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet.* 2010;376:1164-74.
 35. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:928-42.
 36. Goede V, Fischer K, Engelke A et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015;29:1602-4.
 37. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood.* 2020;135:1204-13.
 38. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019;380:2225-36.
 39. Barr PM, Allan JN, Siddiqi T et al. Fixed-duration ibrutinib + venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: 4-year follow-up from the phase 2 CAPTIVATE study. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.16):7535.
 40. Anderson MA, Tam C, Lew TE et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood.* 2017;129:3362-70.
 41. Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, Michallet AS et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol.* 2015;90:511-4.
 42. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:1107-20.
 43. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib versus ofatumumab. *Blood.* 2019;133:2031-42.
 44. Ghia P, Pluta A, Wach M et al. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38:2849-61.
 45. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR et al. First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Presentation during EHA 201; abstract LB1900.
 46. Jones JA, Mato AR, Wierda WG et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:65-75.
 47. Mato AR, Hill BT, Lamanna N et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28:1050-6.
 48. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood.* 2018;132:892-902.
 49. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106:2912-9.
 50. Tadmor T, Levy I. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia: update in the era of novel agents. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 14;13(20):5141.
 51. Mato AR, Shah NN, Jurczak W et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):892-901.
 52. Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA et al. Updated follow-up of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma treated with lisocabtagene maraleucel in the phase 1 monotherapy cohort of transcend CLL 004, including high-risk and ibrutinib-treated patients. Presented at AHA 2021; Session 642. CLL: therapy, excluding transplantation II.
 53. Wierda WG, Dorritie KA, Muñoz J et al. Phase 1 cohort of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in combination with ibrutinib for patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). Presented at AHA 2021; Session 642. CLL: therapy, excluding transplantation II.

