

# **LEUCEMIA LIMFATICA CRONICA**

## **Leucemia limfocitara cronica :**

### **Definitie :**

Leucemia limfocitara cronica (LLC) este o boala monoclonala a tesutului limfatic caracterizata prin proliferarea maligna si acumularea unei clone de limfocite mici (Lf), morfologic apparent mature, dar incompetente imunologic.

Aceste Lf. prolifereaza la nivelul MO cu descarcare in sg. periferic si cu acumulare la nivelul ggl. limfatici, splinei, ficatului, altor tesuturi si organe, inlocuind Lf. normale.

In majoritatea cazurilor (95%) proliferarea intereseaza Lf. B, iar in 5% cazuri prolifereaza Lf. T.

### **Epidemiologie :**

LLC este cea mai frecventa forma de leucemie, reprezentand 25-30% din totalul leucemiilor cu o incidenta de aproximativ 2,5/100.000/an.

In majoritatea cazurilor LLC apare dupa varsta de 50 de ani.

## **Etiopatogeneza :**

**Etiologia LLC** este in continuare necunoscuta.

Se sugereaza implicarea unor stimuli antigenici cronici sau a unor F. cunoscuti ca mutageni: radiatii ionizante, agenti alchilanti, substante chimice industriale sau din agricultura.

LLC este mai frecventa in anumite familii, descendenti de gradul I a bolnavilor cu LLC sau alte boli limfoproliferative cu un risc de 3-5 ori mai crescut de a dezvolta LLC.

De asemenea 15-20% din rudele sanatoase ale pacientilor cu LLC prezinta o limfocitoza monoclonala cu Lf. B CD5+, rata de evolutie inspre LLC fiind de 2% pe an.

Au fost incriminate unele virusuri limfotrope precum HTLV I (*Human T Leukemia/Lymphoma Virus I*).

**Patogenetic:** clona de Lf. prolifereaza autonom intr-un ritm lent, celulele maligne au o durata de supravietuire mult prelungita, majoritatea fiind blocate in faza G0 a ciclului celular.

Procesul de apoptoza este dereglat, 90% din cazurile de LLC au valori crescute ale BCL-2 care blocheaza apoptoza.

Celulele leucemice (CL) se acumuleaza in organism crescand masa limfocitara totala.

CL prolifereaza initial la nivelul MO, de unde se descarca in sg. periferic si vor infiltra zonele de tesut limfoid din diverse organe (ganglioni, splina, ficat, derm, tract digestiv) inlocuind Lf. B si T normale.

Lf. proliferante exprima pe suprafata lor markeri Atg de linie Lf. B (CD20, CD19), dar si Atg. CD5, marker caracteristic Lf. T.

**Celula de origine** in LLC pare a fi Lf. B cu memorie, demonstrat de profilul genetic al acestor celule.

Intrucat Lf. B CD5+ normale sunt prezente in zona de manta a foliculilor limfatici, LLC cu celule B este cel mai probabil o hemopatie maligna cu originea in Lf. de zona de manta.

Expresia Atg. CD5 si CD23 ar fi o modificare secundara, in cursul transformarii maligne limfocitare.

Incompetenta imunologica a Lf. B proliferante explica starea de **imunodeficienta** caracteristica LLC, cu incidenta crescuta a infectiilor.

Intr-un procent de 10 - 25% din cazuri pot fi prezente insa si **manifestari autoimune** (An. hemolitice autoimune si trombocitopenii immune).

Autoanticorpii ar fi secretati de Lf. maligne proliferante sau de limfocitele CD5+ normale.

La 50 - 80% din cazurile de LLC sunt prezente **anomalii citogenetice**.

Cele mai frecvente sunt deletia 13q, trisomia 12q, deletia 11q, deletia 17p, deletia 6q.

Aceste anomalii au un rol prognostic: supravietuiri prelungite in cazurile cu del 13 si supravietuiri de scurta durata la pacientii cu de 17q si/sau 11q.

In cadrul celulelor maligne din LLC, genele care codifica regiunea variabila a lanturilor grele de Ig pot suferi sa nu mutatii (**status mutant sau nonmutant**) care influenteaza evolutia favorabila sau nefavorabila a bolii, exista in cadrul LLC sa fie doua entitati nosologice.

In cazurile non-mutante este prezent si F. genetic ZAP-70, o proteina citoplasmatica (o tirozin kinaza), in mod normal, este exprimata pe Lf. T (ca parte a receptorului Lf. T-TCR); prezenta ZAP-70 sugereaza un prognostic nefavorabil.

### Simptomatologie :

Debutul bolii este insidios. Unele cazuri evolueaza mult timp asimptomatic si afectiunea este depistata accidental.

Apar **simptome generale nespecifice** ca astenie, pierdere in greutate, inapetenta, transpiratii profuze nocturne, alterarea starii generale.

Investigatiile efectuate cu ocazia **infectiilor intercurrente repetate** (bronsite, pneumonii, piodermite, herpes zoster, tuberculoza, erizipel) sunt revelatoare pentru LLC.

## Examenul obiectiv:

- **Adenopatia generalizata si simetrica** este caracteristica.

**Ganglionii mariti** au volum variabil, de consistenta “de organ” (nu sunt duri) , sunt mobili, neaderenti si nedurerosi.

- Este prezenta si o **hipertrofie a pachetelor ganglionare interne** (mediastinul superior sau mijlociu, hili pulmonari, abdomen) care pot provoca S. de compresiune.

Aceasta hipertrofie poate fi mai precoce decat adenopatia externa si ggl. mariti sunt descoperiti cu ajutorul ex. radiologic sau al ecografiei abdominale.

Uneori se produce si **hipertrofia amigdalelor**.

- **Splenomegalia** moderata (nu ajunge la dimensiunile din LMC), este prezenta in momentul dg si are tendinta la progresiune.

In anumite cazuri splina atinge dimensiuni enorme, cu fenomene compresive sau infarcte splenice.

- **Ficatul** poate fi moderat marit in 30 - 40% cazuri.
- Uneori apar **leziuni leucemice** (infiltrative) **cutanate** sub forma de dermita pruringinoasa (placarde rosii, tuberozitati, papule diseminate pe corp, eritrodermie exfoliativa).
- Se pot produce **infiltratii in organe interne**: tub digestiv, ficat, glande salivare si lacrimale (sindrom Mikulicz)

- Mai pot fi constatate **paloarea asociata cu un icter moderat, purpura**, sau sunt prezente **vasculite, tiroidite** sau alte tulburari autoimune.

• In formele Lf. T, leucocitoza (limfocitoza) si splenomegalia sunt foarte pronuntate, in timp ce adenopatiile sunt de dimensiuni mai reduse.

## Examinari de laborator :

### 1.Examenul sangelui periferic :

#### **Hiperleucocitoza cu limfocitoza absoluta.**

In **frotiul periferic** se constata un aspect monoton al elementelor nucleate, 60-90% fiind reprezentate de Lf.,aparent normale.

**Sunt foarte frecvente asa numitele “umbre celulare”** Gumprecht, rezultate din zdrobirea Lf. cu ocazia intinderii frotiului si al colorarii.

Granulocitele si monocitele insumeaza cateva procente (nr. lor absolut poate fi normal la inceput, scade treptat pe masura accentuarii insuficientei medulare).

La ex. **flow-citometric**, pe suprafata Lf. proliferative se pune in evidenta pozitivitate pentru CD5, CD23, CD19, CD20, negativitate CD10, CD22, FMC7.

**Anemia**, cu caracter normocitar - normocrom, de grad moderat si agravare lenta.

#### **La producerea anemiei contribuie mai multi factori :**

- liza autoimuna
- hipersplenismul
- scaderea capacitatii de productie medulara
- aparitia unui component hemolitic autoimun, anemia imbraca un aspect mai sever.

Astfel, pe langa S. anemic se constata si S. hemolitic: icter, BI neconjugata crescuta, hipersideremie, ``reticulocitoza.

T. Coombs evidentiaza Atc antieritrocitari.



**Numarul trombocitelor** este initial normal, scade treptat in F. avansate ale bolii.

La producerea trombocitopeniei pot contribui aceiasi F. ca si in cazul anemiei.

## **2. Studiul aspiratului medular si al BOM :**

MO are un aspect normo - sau hiper celular, infiltratia leucemica depaseste proportia de 30% din totalul celulelor medulare (criteriu de dg.).

Sunt dislocate celelalte serii celulare ale MO.

Infiltratia leucemica este initial interstitiala, apoi nodulara, pentru ca in stadiile avansate sa fie difuza.

## **3. Modificarile imunologice** sunt prezente in majoritatea cazurilor :

- modificarea competentei imunologice a Lf. B explica **deficitul imunitatii umorale**.

Proteinograma arata scaderea fractiunilor gamaglobulinelor serice, iar imunoelfo se constata o scadere a Ig normale.

Deficienta producerii de Atc (neutropenia) determina o predispozitie accentuate la infectii.

- exista un **dezechilibru al populatiilor de Lf. T reglatoare**, cu scaderea pronuntata a Lf. T helper si cresterea Lf. T supresor, incat raportul Th / Ts se inverseaza (normal 1,5 - 2).

Acest fapt explica hipo - gamaglobulinemia (actiunea supresoare a Lf. T asupra Lf. B producatoare de Atc.)

- manifestari autoimune: An. hemolitica, trombocitopenie autoimuna.

**T . Coombs se pozitiveaza** in formele cu hemoliza autoimuna; Atc antieritrocitari pot fi IgG sau IgM, cu fixare de complement, cel mai adesea active la cald.

Mai pot fi prezente **reticulocitoza, hiperbilirubinemia neconjugata, crioglobulinemie, diversi autoanticorpi** (F. reumatoid sau antinuclear).

**4.Alte teste:** in faze avansate de boala apar cresteri ale LDH, acidului uric, a beta-2-microglobulinei.

**Ex. citogenetic** (modificari cum ar fi **del (17p)**, precum si investigatii pentru definirea **statusului mutant sau nemutant al bolii**, eventuala prezenta a **CD 38 sau ZAP-70**, au importanta prognostica si de orientare a tratamentului.

**Dg. pozitiv se poate sustine in prezenta a cel putin 3 elemente :**

- limfocitoza absoluta in sg. periferic, **peste 5000/mm<sup>3</sup>**, cu morfologie de tip matur, mentinuta minim 3 luni, cu excluderea limfocitozei reactive

- **cel putin 30% Lf. la nivelul medular**

- Lf. de tip monoclonal, exprimand pe suprafata nivele scazute de Ig, pozitivitate pentru CD5, CD23, CD19, CD20.

Ex citogenetic pentru evidentiarea unor modificari cum ar fi del (17p), precum si investigatii pentru definirea statusului mutant sau nemutant al bolii, eventuala prezenta a CD38 sau ZAP-70, sunt investigatii importante.

Clinic sunt prezente, in functie de stadiul bolii, poliadenopatia si splenomegalia cu caracterele descrise la simptomatologie.

### **Stadializarea LLC :**

#### **LLC evolueaza in 5 stadii ( sistemul Rai ) :**

- stadiul 0 – limfocitoza in sange si in MO, cu absenta adenopatiilor si hepatosplenomegaliei (supravietuire peste 10 ani)
- stadiul 1 – limfocitoza si adenopatii (supravietuire 8 ani)
- stadiul 2 – limfocitoza si spleno - sau hepatomegalie (supravietuire 5 - 6 ani)
- stadiul 3 – limfocitoza si anemie (Hgb sub 11 g%)
- stadiul 5 – limfocitoza si trombocitopenie (sub 100.000/mm<sup>3</sup>).

In stadiile 3 si 4 supravietuirea este de 1-2 ani.

Caracterul autoimun al anemiei sau trombocitopeniei nu plaseaza boala in stadiul 3 sau 4.

Se considera boala ca fiind in F. avansata atunci cand anemia si trombocitopenia sunt urmare a insuficientei medulare.

O alta stadializare a LLC (**criteriile Binet**) recunoaste 3 stadii:

- **stadiul A** – limfocitoza, afectare a mai puțin de 3 arii ganglionare
- **stadiul B** – afectare a mai mult de 3 arii ganglionare + spleno-, hepatomegalie
- **stadiul C** – prezenta anemiei (Hgb sub 10 g%) și/sau trombocitopeniei (sub 100.000/mm<sup>3</sup>), independent de nr. zonelor ggl.

**Stadializarea aprobata de OMS** combina cele doua stadializari: stadiul A (0 sau 1), stadiul B (2), stadiul C (3 sau 4).

## **Diagnostic diferential :**

### **1.Limfocitozele secundare infectiilor (reactive) :**

- mononucleoza infectioasa
- toxoplasmoza
- infectia cu virusul cytomegalic

Adenopatiile si/sau hepato-splenomegalia apar in context febril, la varste tinere, leucocitoza este moderata si Lf. nu au imunofenotipul caracteristic.

Testele imunologice (atc IgM) specific fiecarei infectii vor fi pozitive.

## **2.Limfoamele maligne nehodgkiniene cu descarcare leucemica:**

ex. histopatologic, inclusiv cu analiza imunofenotipica, este decisiv:

- LNH cu celule din zona de manta** este cel mai greu de diferentiat de LLC.

Imunofenotipic exprima CD5, CD19, CD20, FMC7, SIg, CD22 si Cd79b, dar este negativ pentru CD23 si CD38.

- Limfomul splenic cu celule viloase** – lipsesc adenopatiile, iar splina este de dimensiuni mari.

Imunofenotipic este pozitiv pentru sIg, CD19, CD20, CD22 si CD 79b, negativ pentru CD5.

- Limfomul folicular cu descarcare leucemica** – lipseste CD5 si CD23, dar se pozitiveaza CD10 si CD22.

**3. Leucemia mieloida cronică:** splenomegalia este mai pronunțată, lipsesc adenopatiile periferice, aspectul frotiului periferic (deviere la stanga, bazofilie), citogenetic Cr. Ph1 pozitiv, ex. PCR cu transcriptul bcr/abl.

**4. Leucemia cu celule parvoase** (variante cu leucocitoză și limfocitoză): predomină pancitopenia și splenomegalia; imunofenotipic CD11c și CD25 sunt pozitive, BOM are modificări patognomonice.

### **Evoluție și complicații :**

Se poate vorbi despre **două tipuri evolutive diferite în cadrul LLC :**

**1.** LLC caracterizată prin **status mutant** al genei pentru lanțul greu de Ig și cu **lipsa marker - ului ZAP70** – boala are o evoluție blândă îndelungată, iar supraviețuirea 15-20 ani de la dg (**F. relative benigne**, cu adeno - splenomegalie de dimensiuni reduse, Lf. moderată și păstrarea funcției medulare).

**2.** LLC caracterizată prin **status nemutant** al genei pentru lanțul greu de Ig și în care **este prezent ZAP70**; este o **forma agresivă**, cu o evoluție rapid progresivă la vârste mai tinere și la femei; semnele generale sunt mai evidente, hipertrofia organelor Lf. mai importantă, leucocitoză și Lf. mai pronunțate.

Principalele **cauze de deces** sunt infecțiile, An. hemolitică și cașexia.

**LLC nu se transforma niciodata in L.A.**, asa cum se intampla in LGC.

O posibilitate speciala de evolutie a LLC este aparitia S. Richter; acesta este un Lf. cu celule mari (imunoblastic) apartinand aceleiasi clase de Lf. ca cele din LLC, dar in unele cazuri celulele Lf. apartin altei clone celulare (este o a doua neoplazie).

LLC este boala maligna in care apare cu incidenta cea mai mare **a doua neoplazie** (Boala Hodgkin, Lf. Non-Hodgkin, alte cancere).



**Alte complicatii** ale LLC sunt reprezentate de: insuficienta medulara, fenomene compresive abdominale, casexie, infectii si **tulburari autoimune**.

## Factori prognostici in LLC :

### 1.Factori prognostici clinici:

- ***Stadiul clinic*** : supravietuirea mediana se coreleaza invers cu stadiul
- ***Modelul de invazie tumorală la nivel medular*** : invazia de tip difuz cu evolutie mai rapida
- ***Timpul de dublare a numarului de Lf.***: dublarea nr. de Lf. < 12 luni este considerat F. de prognostic negativ.

## 2.Factori prognostici moleculari si genetici:

### **-Statusul mutant/nonmutant al genelor care codifica regiunea variabila a lanturilor grele de Ig**

La aproximativ 50% din cazurile de LLC Lf. maligne prezinta mutatie somatica a genelor ce controleaza reg. variabila a moleculelor de Ig (IgVH).

*Cazurile cu absenta mutatiei IgVH (germline IgVH) au o boala mai agresiva, cu prognostic rezervat.*

### **-Markeri imunologici detectati cu ajutorul flow-citometriei**

Indicatori ai unui prognostic mai rezervat sunt: expresia membrana a **CD38** (40-50% cazuri) si a **ZAP70** (asociata cu absenta mutatiei IgVH).

## - Examenul citogenetic:

- deletia de la nivelul bratului scurt al Cr. 17 (**del 17p13**) este asociata cu pierderea functiei supresoare tumorale a genei p53.

**Boala este agresiva**, cu progresie rapida, remisii de scurta durata, supravietuirea redusa, frecvent apare rezistenta la tratamentul cu agenti alkilanti si analogi purinici.

- **trisomia 12** – aspect morfologic atipic si boala mai agresiva.
- deletia la nivelul **11q22-q23** (19% cazuri) – mase ganglionare voluminoase, boala agresiva, supravietuire redusa.
- **deletia 13q14** – supraexpresia protooncogenei bcl2; evolutie lenta a bolii.

**3. Alti markeri de prognostic negativ:** valori crescute ale beta<sub>2</sub>-microglobulinei, LDH, valori crescute ale receptorilor serici solubili CD25, valori crescute ale CD23 eliberat in ser.

## Tratament :

Tratamentul LLC este individualizat, adaptat stadiului bolii.

**In stadiile A(0 si 1) si B(2) si in formele benigne, cu evolutie lenta, nu este indicata inceperea, dupa stabilirea dg. a unui tratament activ.**

Se recomanda supravegherea bolnavului cu **initierea tratamentului** in prezenta progresiei bolii:

- simptome generale: scaderea ponderala >10% in ultimele 6 l, astenie marcata, transpiratii nocturne >1 luna, febra nelegata de infectii (febra de boala) > 2 saptamani
- insuficienta medulara progresiva cu anemie si / sau trombocitopenie
- limfocitoza progresiva: cresterea nr. de Lf. cu peste 50% in 2 luni sau dublarea nr. de Lf. in mai putin de 6 luni
- anemie si/sau trombocitopenie imuna non - responsive la corticoterapie

- splenomegalie progresiva sau asimptomatica (compresiva)
  - limfadenopatie masiva, simptomatica
  - infectii bacteriene recurente, hipo-gamaglobulinemie simptomatica.

Daca este vorba despre **forme agresive** de LLC sau de boala aflata in **stadiul C (3 sau 4)** tratamentul se aplica de la inceput.

El vizeaza reducerea masei Lf. totale, degajarea MO de elemente leucemice si repopularea ei cu celule normale, reducerea adenopatiilor si spleno-hepatomegaliei.

## A. Chimioterapie :

**1. Analogi purinici :** Se utilizeaza in principal Fludarabina, mai putin **Cladribina sau Pentostatinul.**

**Fludarabina** se administreaza oral (po) sau i.v.: ca *monoterapie*, cicluri de 5 zile repetate la 28 de zile, maxim 6 cicluri; **in combinatii**, in principal cu **Ciclofosfamida (scheme FC) si Rituximab (scheme R-FC)**, cu rata superioara a raspunsurilor, tratament standard de prima linie.

Prin scaderea Lf CD4+ si neutropenia asociata, terapia cu Fludarabina predispune la **infectii cu germeni oportunisti** si citopenii autoimune.

Pentru a preveni infectiile oportuniste (virusuri herpetice, ***citomegalovirus, pnneumocystis jiroveci, toxoplasma***), pe perioada tratamentului + minim 2 luni dupa incheierea acestuia se administreaza **terapie profilactica** cu sulfamethoxazol / trimetoprin (Biseptol) si antivirale (aciclovir, ganciclovir).

**2.Agenti alchilanti :** Alkilantii au reprezentat principalul mijloc terapeutic al LLC.

Sunt indicati in principal la cazurile la care Fludarabina este contraindicata (varstnici, fenomene autoimune).

Se poate recurge la **Chlorambucil**, ca monoterapie sau in asociere cu un corticosteroid (Dexametazona, Prednison, Metilprednisolon) sau Rituximab.

Se folosesc scheme, cu administrare zilnica (initial 4 - 6 mg apoi reducere treptata, in functie de scaderea nr. leucocitar) sau intermitenta (14 mg/zi timp de 10 -14 zile lunar, 6 -12 cicluri).

Asocierea cu Rituximab imbunatateste rata raspunsului si este o optiune de tratament pentru pacientii varstnici, peste 70 ani, care nu tolereaza un tratament mai agresiv.

Poate fi utilizata si **Ciclofosfamida**, in monoterapie sau in combinatii similare celor utilizate pentru LNH (CHOP, COP) si **Bendamustin**, agent alchilant mai nou, administrat 2 zile consecutiv, repetat la 28 de zile.

### 3. Anticorpi monoclonali :

#### a. Anti CD20:

- **Rituximab** – Atc monoclonal **himeric uman / soarece**, produs prin inginerie genetica; administrare i.v. sau s.c. ca **monoterapie** (rar) sau in **combinatii** cu alte citotoxice: cu Fludarabina si Ciclofosfamida (R-FC), Chlorambucil (R-Chl), mai rar cu Alemtuzumab, Idealalisib, alte chimioterapice.

Are eficienta ridicata in combaterea fenomenelor autoimune, fara efect in cazurile cu del 17.

- **Ofatumumab** – Atc monoclonal total **umanizat**; se administreaza in combinatie cu chlorambucil, in cazuri intolerante/refractare la combinatiile cu Fludarabina.

- **Obinutuzumab** – Atc monoclonal total **umanizat**, cu actiune **citotoxica directa**; in combinatie cu Chlorambucil are rezultate terapeutice si tolerabilitate superioare Rituximab-ului.



## **b. Anti CD52 :**

- **Alemtuzumab**, Atc umanizat; indicat mai ales la cazurile cu **del 17**, la care Rituximabul nu este eficient; in monoterapie sau in combinatii.

Eficienta maxima cand boala este localizata **predominant medular**; cazurile cu adenopatii marcate, tumorale (bulky) raspund mai putin.

Are indicatie si in schemele de consolidare dupa transplant sau chimioterapie high-dose.

Se administreaza **s.c.**, timp de 18 saptamani, de trei ori pe saptamana in doze crescande, pana la maxim 30mg/doza.

Produce **risc mare de infectii oportuniste** (*reactivare virus Citomegalic, Pneumocystis jiroveci*).

#### 4. Inhibitori kinazici :

Mecanismul lor de actiune este similar inhibitorilor de tirozin - kinaza utilizati in tratamentul LMC.

Au fost introdusi in terapie **Ibrutinib** (inhibitor al kinazei Bruton, preparat oral, bine tolerat, util la varstnici) si **Idelalisib** (util in combinatii cu Rituximab, pentru cazurile cu recadere sau refractare).

#### 5. Imunomodulatori imidazolici :

**Lenalidomida**, singura sau in combinatii, in principal cu Rituximab, preparat oral, bine tolerat si de varstnici.

#### B. Corticoterapia :

In cazurile cu MO infiltrata, cu rezerva hematopoietica mica, tratamentul se incepe cu **Prednison** (30-60 mg/zi) la care se adauga ulterior un citostatic.

Prednisonul este indicat, in formele insotite de citopenii autoimune, de eritrodermie.

Prednisonul scade volumul formatiunilor tumorale ganglionare si al splinei, provoaca o revarsare in circulatie a Lf, unde sunt usor atacate de citostatice.

Administrarea prelungita a corticosteroizilor favorizeaza infectiile, imunosupresia.

Se va utiliza pe perioade cat mai scurte.

### C.Radioterapia :

Constituie in prezent un mijloc terapeutic de rezerva.

**Iradieria splinei** este indicata rar, in forme cu splenomegalie compresiva sau rezistenta la chimioterapie.

Se poate aplica iradiere fractionata cu doze mici (saptamanal), care va duce la distrugerea Lf splenice, inlocuire de alte Lf din circulatie, ce vor fi la randul lor distruse la o sedinta ulterioara.

**Iradieria unor mase ganglionare voluminoase**, indeosebi abdominale, rezistente la tratament, inlatura fenomenele compresive si scad dimensiunile ganglionare.

### D. Splenectomia :

Este o modalitate terapeutica la care se recurge rar.

Ea este indicata in cazurile rebele de hipersplenism, in formele evolutive cu splenomegalii gigante neresponsive la tratament.

### E.Tratamentul complicatiilor autoimune (AHAI, trombocitopenia imuna) :

Se poate recurge la **corticoterapie** (prednison sau metilprednisolon) per oral, 1mg/kgcorp, 2 - 4 saptamani, apoi reducere treptata a dozelor; se pot administra **imunoglobuline i.v.** in doza mare – 0,4 mg/kgcorp, intr-o singura doza sau fractionate in 2 - 4 zile.

Cazurile refractare pot raspunde la **imunosupresoare**: Ciclosporina 5 - 89 mg/kg/zi sau mycophenolat mofetil.

## F. Formele tumorale sau sindromul Richter :

Se va recurge la scheme de polichimioterapie utilizate in tratamentul limfoamelor, adaptat subtipului histologic (**R-CHOP**).

## G. Transplantul medular :

Rolul acestuia in tratamentul LLC nu este inca bine conturat.

El este utilizat in principal la pacientii mai tineri, cu status non - mutant al bolii si cu raspuns nefavorabil la tratament.

Se utilizeaza mai ales **allotransplantul** (standard sau non-mieloablative).

Alemtuzumab-ul poate fi utilizat ca terapie de consolidare a remisiei post-transplant.

## H. Tratamentul adjuvant si paliativ :

- Aparitia **hiperuricemiei** presupune administrarea de inhibitori ai xantin-oxidazei (**Allopurinol**).

Pentru a preveni **S. de liza tumorală** (cu nefropatia urica si hiperfosfatemie, ce pot evolua spre IRA), pacientilor carora li se administreaza chimioterapie se va asocia si allopurinol, alcalinizarea urinei, hidratare.

- Infectiile intercurrente necesita un **tratament antibiotic, antimicotic, antiviral**, energetic si tintit.

- Prezenta **hipogamaglobulinemiei** impune tratament substitutiv cu **Ig** (10-20 g i.v. la 20-21 zile).

Este indicat daca apar infectii bacteriene severe, dese, recidivante.

- Prezenta unui nr. foarte mare de leucocite ( $>300.000/\text{mm}^3$ ) poate determina aparitia unui **S. de hipervascozitate** care necesita leucafereza.

### Evaluarea raspunsului terapeutic :

- **Raspuns complet:**

- dimensiuni sub 1 cm ale tuturor ggl. limfatici
- ficat si splina normale
- lipsa simptomelor generale
- leucocite  $>1500/\text{mm}^3$
- Lf. B circulante normale
- trombocite  $>100.000/\text{mm}^3$
- hemoglobina  $>11 \text{ g/dl}$
- MO normocelulara cu  $< 30\%$  limfocite
- absenta de ggl. limfatici.

- **Raspuns partial:**

- scaderea cu cel putin 50% a ggl. limfatici, a splinei si ficatului
- prezenta oricarui simptom general
- leucocite  $> 1500/\text{mm}^3$  sau ameliorarea acestora cu  $>50\%$
- scaderea Lf. B circulante cu cel putin 50%
- trombocite  $> 100.000/\text{mm}^3$  sau cu crestere  $>50\%$  de la valorile bazale
- hemoglobina  $> 2 \text{ g/dl}$  fata de valorile bazale
- MO hipocelulara sau  $> 30\%$  Lf. sau noduli limfatici B.

- **Boala progresiva:**

- cresterea ggl. limfatici sau a ficatului si splinei cu cel putin 50%
- prezenta oricarui simptom general
- orice valoare a leucocitelor
- cresterea cu cel putin 50% a Lf. circulante
- trombocite scazute cu cel putin 50% fata de valorile bazale
- scaderea hemoglobinei cu  $> 2 \text{ g/dl}$  fata de valorile bazale
- MO cu Lf.  $> 30\%$  fata de normal.