



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Leucemia Linfática Crónica

■ COORDINADOR

Dr. Dupont, Juan (jcdupont@yahoo.com)

■ AUTORES

Dr. Bezares, Raimundo
Dra. Bistmans, Alicia
Dra. Cabrejo, María del Rosario
Dr. Fernández Grecco, Horacio
Dra. Gamberale, Romina
Dra. Giordano, Mirta
Dra. Pavlovsky, Carolina
Dr. Pose, Julio
Dra. Slavutsky, Irma
Dra. Vijnovich, Anahí

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

RF Bezares: Roche (consejo asesor), Varifarma y Janssen honorarios por conferencias.

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfática Crónica -LLC -es una neoplasia compuesta por linfocitos B pequeños, redondos, ligeramente irregulares en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, asociados con prolinfocitos y paraimmunoblastos que forman centros de proliferación en tejidos infiltrados¹. Afecta principalmente a personas mayores de 55 años de edad, incrementándose hacia la séptima década de vida².

Los pacientes con LLC se pueden presentar con una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico, sin embargo un 70% de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina².

Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen²:

- Linfadenopatías pequeñas y simétricas (50-90% de los casos) cervicales, supraclaviculares y/o axilares frecuentemente.
- Esplenomegalia, moderada, no dolorosa (25-54% de los casos).
- Hepatomegalia, moderada, no dolorosa (10-20% de los casos).
- Inmunodeficiencia adquirida: Hipogammaglobulinemia. Predisposición a las infecciones repetidas, como neumonía, herpes simple labial y el herpes zóster.
- Astenia y fatiga.
- Fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas B).
- Anemia hemolítica y/o trombocitopenia autoinmunes.

EPIDEMIOLOGÍA

Occidente: La incidencia es de 4-5/100.000año. Asia: en China y Japón, sólo el 10% de todas las leucemias. Latinoamérica: no se disponen de datos publicados de la población aborigen de Latinoamérica aunque datos aislados sugieren una proporción menor que la población de origen europeo. La incidencia de la LLC es mayor (duplica) en población de origen europeo en comparación con los afroamericanos. La incidencia de LLC es mayor en hombres que en mujeres, con una relación hombre:mujer de 1.7:1. Se la considera una enfermedad de la vejez con un promedio de edad al diagnóstico de 70 años. Aún así no son infrecuentes los diagnósticos en la cuarta y quinta década de la vida.

La LLC y otras neoplasias linfoides tienen mayor frecuencia que la esperada en familiares de primer orden, y además se produce el fenómeno de anticipación, con menor edad en la aparición de las neoplasias linfoides en segundas generaciones³.

MORTALIDAD / MORBILIDAD /PRONÓSTICO

La historia natural de la LLC es heterogénea. Algunos pacientes tienen una supervivencia inferior a los 2-3 años (por complicaciones y progresión). La mayoría viven entre 5-10 años, con un curso inicial estable, pero seguido de una fase progresiva y luego de una fase de resistencia con morbilidad considerable, tanto por la enfermedad como por las complicaciones infecciosas y eventualmente por neoplasias secundarias. Una proporción menor permanecen estables durante largos períodos de observación².

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en¹:

Linfocitosis absoluta >5000 linfocitos B clonales/ μ l

Morfología: El examen microscópico del frotis de sangre periférica es el fundamento del diagnóstico. Son células morfológicamente similares a los linfocitos maduros, de tamaño pequeño, un núcleo con cromatina densa regularmente descripta como en "damero" y nucléolo difícilmente discernible. El citoplasma es levemente basófilo y no contiene gránulos.

Citometría de flujo: El inmunofenotipo es la prueba para confirmar el diagnóstico, por la presencia de linfocitos B clonales que expresan CD5, CD19, CD20 (tenue), CD 23, y ausencia de FMC- 7. Opcionalmente se considera a la expresión de CD79b-/+ tenue, CD43+tenue, CD200++, Igs κ ó λ tenues, IgMs (-) como una ayuda diagnóstica. La infiltración clonal de la médula ósea (>30%) es diagnóstico de LLC independientemente del recuento de linfocitos B periféricos.

El inmunofenotipo es capaz de excluir otros desórdenes linfoproliferativos B, específicamente Linfoma del Manto, Tricoleucemia, Linfoma de la zona marginal y Linfoma linfoplasmocítico.

Marcador inmunofenotípico de pronóstico: Se recomienda el uso de CD38. La mayoría de los estudios considera LLC-B de mal pronóstico cuando al menos el 30% de las células expresan CD38. Se están evaluando nuevos marcadores pronósticos (CD49d y CD69, etc).

Linfoma linfocítico: entidad que se caracteriza por presentar <5000 linfocitos B/ μ l asociado a linfadenopatías y/o infiltración de médula ósea. Debe ser confirmado por biopsia del ganglio linfático. Se recomienda un panel de inmuno histoquímica que incluya a: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cadenas livianas y ciclina D1.

Linfocitosis monoclonal B: se denomina así a la presencia de una población clonal de linfocitos B $<5000/\mu\text{l}$ (aunque existe una tendencia reciente a incrementar ese número a $10000/\mu\text{l}$)⁴ con morfología y fenotipo característicos de LLC, sin adenopatías u organomegalia, citopenia, u otros síntomas relacionados con la enfermedad. Se estima que aproximadamente 1-2% al año pueden progresar a LLC. Se detectan poblaciones clonales de linfocitos con fenotipo LLC en aproximadamente 3% y 14% de los adultos de >40 y >60 años, respectivamente. Los pacientes con linfocitosis de causa desconocida que no hayan sido estudiados inicialmente con citometría, se controlarán mensualmente por 3-6 meses y de persistir o incrementar se recomienda proceder con el estudio. Recomendación de seguimiento: 2 ó 3 controles inicialmente cada 3 meses y luego 1 vez por año¹.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Universal: recuento $>5000/\mu\text{l}$ linfocitos de morfología característica y citometría de flujo CD5+, CD19+, y CD23+¹.

La aspiración de médula ósea y la biopsia con citometría de flujo son necesarias sólo en casos seleccionados para evaluar la anemia y/o la trombocitopenia (destrucción periférica vs. infiltración). La biopsia de médula ósea se reserva para el momento de decisión terapéutica y para el control de la respuesta⁵.

Un criterio útil para la certeza de diagnóstico es utilizar el inmunofenotipo y aplicar el Score de Matutes⁶. Usando este sistema, 92% de los casos de LLC tienen 4 ó 5 puntos, el 6% tiene 3 puntos y sólo el 2% tiene 1 ó 2.

Sistema de puntuación por inmunofenotipo (Score de Matutes)

Marcador	1	0
CD5	Positivo	Negativo
CD23	Positivo	Negativo
IgS	Débil	Fuerte
FMC7	Negativo	Positivo
CD22 ó CD79b	Débil	Fuerte

UTILIZACIÓN DEL INMUNOFENOTIPO PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS LEUCÉMICOS

Enfermedad	sIg	sIgM	CD5	CD10	CD20	CD11c	CD23	CD25	CD43	CD79b	CD103	FM7	CD200
LLC	-/+	-	++	-	-/+	-/+	++	+	+	-/+	-	-	-/+
Leucemia proliferativa B	++		-/+	-	+	-/+	-/+	-/+	-/+	+	-	+	-/+
Leucemia de células vellosas	+	-	-(+)	-(+)	++	++	-	++	-	+	++	+	-/+
Linfoma del manto	+	++	+	-	+	-/+	-	-/+	+	+	-	-/+	-
Linfoma marginal esplénico	+	++	-	-	+	+	-	-/+	-	+	-/+	+	-/+
Linfoma linfoplasmocítico	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-/+	-/+
Linfoma folicular	++	+	-	++	+	-/+	-/+	-/+	-	+	-	+	-/+
Linfoma difuso de células B	-/+	+	-	+d	+	-	-	-	-	+	-	+	-/+

ESTUDIOS BIOLÓGICOS

Aunque no son necesarias para el diagnóstico o estadificación de la LLC, las pruebas moleculares adicionales pueden ayudar a predecir el pronóstico o el curso clínico. Se recomienda entonces:

- Beta 2 microglobulina, LDH, Coombs directa, proteinograma electroforético con cuantificación de inmunoglobulinas, crioglobulinas.
- Serología HIV, Hepatitis B y C: en casos de riesgo epidemiológico y al momento de tratamiento.
- Considerar embarazo y fertilidad.
- FISH (fluorescence in situ hybridization) para rearrreglos genómicos de importancia pronóstica.
 - Los pacientes con delección en el brazo corto del cromosoma 17 [del (17p) (p13)] tienen peor pronóstico, resistencia a alquilantes y a fludarabina.
 - Los pacientes con delección del brazo largo del cromosoma 11 (del 11q) también tienen un pronóstico históricamente adverso, que el régimen FCR ha eliminado.
 - Se recomienda FISH para del 17p como mandatorios antes de iniciar nuevo tratamiento considerando de importancia pronóstica un valor de corte >20%⁷.
 - Del 17 sin progresión de enfermedad no es indicación de tratamiento.
 - La delección del brazo largo del cromosoma 13 [del(13)(q14)] como única anomalía es de buen pronóstico⁸.
 - Se recomienda tomar como punto de corte <80%, por encima de ese valor presenta pronóstico desfavorable⁸.
- El estado mutacional de IGVH permite definir dos grupos de pacientes: IGVH mutado (M) (<98% de homología respecto de la línea germinal), asociado a buen pronóstico, y no mutado (NM) (≥98% de homología) relacionado a mal

pronóstico (estadísticamente significativo en estadios Binet A). Los pacientes con LLC NM se asocian a una menor supervivencia global y un mayor riesgo de recaída después del tratamiento, incluyendo el trasplante de células hematopoyéticas⁹. Este es un estudio técnicamente difícil de realizar y no está ampliamente disponible. Se requiere más información clínica para determinar su valor en la decisión terapéutica inicial de la LLC⁵.

- Biopsia ganglionar, en el caso de adenopatías que aumentaran rápidamente en un paciente con LLC conocida, para evaluar la posible transformación a un linfoma de alto grado (Síndrome de Richter).
- Cuantificación de inmunoglobulinas séricas en pacientes con infecciones repetitivas (>3 por año ó severas: sepsis o neumonía).
- Deficiencia de vitamina D: se asoció con un menor tiempo de inicio del tratamiento y una tendencia hacia una menor supervivencia. Puede tener valor pronóstico independiente^{10,11}.

ESTADIFICACIÓN

Son de uso común el sistema de Rai¹² (Estados Unidos) y el de Binet¹³ (Europa). Debido a su amplio uso, el sistema de Rai-Sawitsky se describe en primer lugar, seguido por el Binet.

Rai (Linfocitosis superior a $15 \times 10^9/L$. PMO > 30% de linfocitos)

Estadios	Criterios
0. Bajo riesgo	Linfocitosis en la sangre y la médula solamente
I y II. Riesgo intermedio	Linfocitosis con adenomegalia en cualquier sitio, esplenomegalia, hepatomegalia (1 ó +)
III y IV. Alto riesgo	Linfocitosis con anemia relacionada con la enfermedad (Hb <11 g/dL) o trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /l)

Binet

A	Hemoglobina >10 g /dl, plaquetas >100.000/ μ l, y menos de 3 áreas ganglionares afectadas*.
B	Hemoglobina y plaquetas como en A y 3 o más áreas ganglionares afectadas*.
C	Hemoglobina <10 g /dl o plaquetas <100.000/ μ l, o ambas cosas.

* ganglios linfáticos de cabeza y cuello (sitios múltiples cuentan como un área), los ganglios linfáticos de la axila (bilateral cuenta como un área), los ganglios linfáticos inguinales (bilaterales cuenta como 1 de área), esplenomegalia y hepatomegalia (1 área cada uno).

TRATAMIENTO

DECISIÓN DE TRATAMIENTO

En el momento del diagnóstico la mayoría (2/3) de los pacientes con LLC no necesitan ser tratados con quimioterapia. Lo requerirán ante la presencia de síntomas y/o la evidencia de progresión que se caracterice por^{1,5}:

- Pérdida de peso de más del 10% en 6 meses.
- Fatiga, fiebre (relacionable con la leucemia) de más de 2 semanas.
- Sudores nocturnos durante más de 1 mes.
- Anemia y/o trombocitopenia por insuficiencia medular progresiva.
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que sean refractarias a tratamientos de eventos inmunes (corticoides, inmunosupresores, anti CD20).
- Esplenomegalia progresiva o sintomática o más de 6cm por debajo del reborde costal.
- Linfadenopatía > a 10 cm o adenomegalia sintomática progresiva.
- Linfocitosis progresiva, un aumento >50% en 2 meses o un tiempo de duplicación <6 meses en pacientes con linfocitos < 30.000/ul.
- Transformación maligna (S. de Richter, L. Prolinfocítica).
- No es indicación de tratamiento la hipogamaglobulinemia o la presencia de componente monoclonal, salvo infecciones recurrentes.

Los pacientes con Rai riesgo bajo o Binet A, sólo requieren un seguimiento cada 3 meses el primer año y luego bianual. En múltiples estudios y meta-análisis, el inicio temprano de la quimioterapia no ha demostrado beneficio, y podría aumentar la morbilidad en la LLC. Sólo puede considerarse en ensayos clínicos. El tratamiento de la LLC originalmente estuvo sólo dirigido a paliar los síntomas. El uso de regímenes combinados con mayor capacidad de erradicar células leucémicas ha logrado que más 50% de los pacientes alcancen remisión y que tengan una supervivencia libre de tratamiento >5 años. Los pacientes con enfermedad mínima residual negativa tienen largas remisiones y mayor supervivencia. El objetivo actual de tratamiento es alcanzar respuesta clínica completa y el mayor grado de respuesta por citometría o molecular¹⁴.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Debe realizarse en base a los siguientes parámetros^{1,5}.

- Del 17p (FISH).
- Edad y performance status del paciente.
- Enfermedades concomitantes.

- Objetivo a alcanzar.
- Expectativas del paciente.
- Al elegir el tratamiento debe tenerse en cuenta, no sólo la edad cronológica sino la edad biológica; una manera de conocer las condiciones físicas del paciente es con la escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) que permite identificar pacientes añosos (> 70 años) sin o con leves comorbilidades y una expectativa de vida normal, candidatos a tratamiento activo (*go-go*)¹⁵.
- Pacientes menos saludables con algunas comorbilidades y con una expectativa de vida aceptable en los cuales las decisiones serán individualizadas (*slow-go*)
- Pacientes débiles con comorbilidades severas y una muy corta expectativa de vida (*no go*) destinados a tratamientos paliativos pasivos (de soporte) o paliativos activos (quimioterapia o inmunoterapia).

Escala CIRS de comorbilidades acumulativas (Cumulative Illness Rating Scale) ¹⁴					
Cardiovascular-Respiratorio	Gastro-intestinal	Genitourinario	Músculo-esquelético tegumentario	Neuro-psiquiátrico	General
Cardíacas (incl. Hipertensión) Vasculares Respiratorias Oculares (incl. lentes), Otorrinonaringo-lógicas	Tracto superior Tracto inferior Hepáticas	Renal Otras	Enfermedades de la piel, hueso y músculos (incluye artritis)	Neurológicas (incl. ACV, cefaleas, epilepsia) Psiquiátricas (incl. tratamiento psicológico y trastornos del sueño)	Endócrinas y metabólicas Osteoporosis diabetes

<p>Todos los sistemas son valorados de 0-4</p> <p>0: nada</p> <p>1: Leve, no interfiere con la actividad normal, pronóstico excelente</p> <p>2: Moderado, interfiere con la actividad habitual, pronóstico bueno</p> <p>3: Severo, discapacitante, intervención terapéutica urgente, pronóstico reservado</p> <p>4: Extremadamente severo: compromete a la vida, pronóstico grave</p>

LLC SIN DEL (17p)

Pacientes con <70 años con buen performance status (*go-go*)

1. Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (de elección)¹⁶
2. Bendamustina, rituximab^{17,18}
3. Fludarabina, rituximab¹⁹
4. Clorambucilo, rituximab²⁰

Pacientes >70 años de edad y con buen performance status (*go-go*)

1. Bendamustine, rituximab
2. Fludarabina, rituximab
3. Clorambucilo, rituximab

Pacientes >70 años con comorbiliades, no aptos para tolerar análogos de purina o combinaciones (*no go*)²¹

1. Clorambucilo a dosis ajustada con o sin corticosteroides
2. Rituximab
3. Pulsos de metilprednisona con rituximab
4. Tratamiento de soporte paliativo

LLC CON DEL (17p) EN MÁS 20% DE LAS CÉLULAS

Pacientes con buen performance status

1. Alemtuzumab^(*) con dosis altas de metilprednisona^{22,23}
2. Metilprednisona en dosis altas más rituximab
3. Trasplante alogénico con intención curativa

Pacientes con regular performance status

1. Alemtuzumab monodroga o con corticosteroides
2. Considerar dosis reducidas de alemtuzumab²⁴

()NOTA: el fabricante de alemtuzumab lo ha retirado del mercado mundial (septiembre de 2012). No está relacionado con problemas de seguridad, sino con aspectos de comercialización e indicaciones previstas para este fármaco en el futuro. Se encuentra disponible como medicación compasiva para todo el mundo en los casos que los pacientes con LLC que tengan indicación precisa. El link a continuación permite el acceso a la solicitud. <http://www.campath.com/index.html> (Accessed on September 27, 2012).*

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Se debe tener en cuenta la duración de la remisión, el tipo de tratamiento utilizado como primera línea, presencia de del(17p) y el performance status (PS).

LLC SIN DEL (17p)

Pacientes <70 años con buen PS y recaída tardía (>2 años)

1. Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab
2. Bendamustina, rituximab
3. Ofatumumab
4. Alemtuzumab

Pacientes <70 años con buen PS con recaída temprana (<2 años)

1. Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (si no hubiera sido utilizado en primera línea)
2. Bendamustina, rituximab
3. Ofatumumab

4. Dosis altas de corticosteroides, rituximab
5. Alemtuzumab

CRITERIOS DE RESPUESTA

Grupo A	Parámetro	Remisión Completa	Remisión Parcial	Enfermedad progresiva	
	Linfadenopatía	Ninguna < 1.5 cm	↘ ≥ 50%	↗ ≥ 50%	
	Hepatomegalia	Ausente	↘ ≥ 50%	↗ ≥ 50%	
Grupo B	Parámetro	Remisión Completa	Remisión Parcial	Enfermedad progresiva	
	Criterios de función hematopoyética	Recuento de plaquetas	> 100000/uL	> 100000/uL ó ↗ ≥ 50% del basal	↘ ≥ 50% del basal
		Hemoglobina (sin EPO)	> 11 g/dL	> 11 g/dL ó ↗ ≥ 50% del basal	↘ > 2 g/dL del basal
		Neutrófilos (sin G-CSF)	> 1500/uL	> 1500/uL ó ↗ ≥ 50% del basal	

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Los pacientes con LLC son generalmente mayores y, debido al curso relativamente benigno de la enfermedad en la mayoría, sólo un subconjunto seleccionado se considera para los tratamientos intensivos tales como TMO. La determinación de la elegibilidad de trasplante debe hacerse en base a una evaluación de riesgos y beneficios, así como con las necesidades y los deseos del paciente. Depende del tipo de trasplante (autólogo, alogénico relacionado y no relacionado) y el régimen de acondicionamiento (mieloablativo y no mieloablativo). Son considerados elegibles para trasplante alogénico no mieloablativo HCT si tienen <75 años de edad, con funcionalidad hepática, cardíaca, y renal normales, y tienen un buen estado funcional (ECOG 0 ó 1). Para el trasplante alogénico mieloablativo, la elegibilidad es más restrictiva, ya que los pacientes deberían tener <55 años de edad.

El autoTMO no es superior al tratamiento convencional en LLC. Ha demostrado un control efectivo de la progresión en Síndrome de Richter.

* AloTMO es un tratamiento potencialmente curativo aún en pacientes con LLC de alto riesgo²⁵.

* Los factores de alto riesgo son del 17p, ó falta de respuesta a primera línea de tratamiento.

* El aloTMO es más efectivo cuando se lo realiza precozmente antes de la quimioresistencia y previo a otras toxicidades

* Además del riesgo dado por la enfermedad, los riesgos asociados al paciente como edad y comorbilidades deben ser considerados al momento de la decisión del TMO. Se recomienda estudio de inmunofenotipo a familiares relacionados de pacientes en plan de aloTMO (Probabilidad de Linfocitosis Monoclonal desconocida).

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES EN FASE CLÍNICA

Inmunomoduladores

Lenalidomida²⁶: eficaz en la LLC como agente único o en combinación con regímenes de quimioterapia inmunoterapéuticos diferentes. La mielosupresión y síndrome de recrudescimiento tumoral son toxicidades predominantes asociadas con la dosis de lenalidomida y se investiga su mejor dosis y combinación²⁷.

Anticuerpos

Obinotuzumab: es un anticuerpo monoclonal anti CD20 modificado por glicoingeniería que está siendo utilizado en combinación con clorambucilo en un estudio randomizado vs. CLB rituximab y CLB sólo, para pacientes que no pueden recibir FCR, del cual se esperan nuevos resultados²¹.

Inhibidores de las vías de señalización del receptor B (BCR)²⁸

Fostamatinib: es un inhibidor reversible biodisponible por vía oral de la quinasa Syk y quinasas múltiples alternativas. Este agente ha sido estudiado en un ensayo de fase 1/2 en LLC y LNH.

Dasatinib: es un inhibidor pan-Src quinasa reversible aprobado actualmente para el tratamiento de CML, pero que también inhibe Lyn, BTK, y una variedad de otras quinasas. En estudios fase 1 y 2 ha sido activo en LLC²⁹.

GS-1101: es un inhibidor reversible de la isoforma δ de la PI3K. De los 54 pacientes con LLC en un estudio, el 84% logró una reducción $\geq 50\%$ en el tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo. Se observó un aumento $> 50\%$ en el recuento de linfocitos periféricos en 58% de los pacientes, que se resolvió con el tiempo.

Ibrutinib: es un inhibidor irreversible de Btk. Las respuestas, especialmente de áreas ganglionares, fueron observadas en 67%. La mayoría de los pacientes tienen linfocitosis persistente.

Otros inhibidores de kinasas

Flavopiridol: es un pan-inhibidor de quinasa dependiente de ciclina que ha demostrado actividad clínica notable en pacientes con LLC recidivante y resistente incluyendo aquellos con del(17p)(13.1). En estudios clínicos tiene una respuesta global en pacientes refractarios del 45%³⁰.

SEGUIMIENTO/CONTROLES

Complicaciones infecciosas de la LLC

Existe mayor predisposición a enfermedades infecciosas por incompetencia inmunológica de linfocitos B, T, NK, neutropenia e hipogammaglobulinemia, y es la principal causa de mortalidad y morbilidad³¹.

Profilaxis antibiótica/antiviral

No hay indicaciones estándares para la profilaxis antimicrobiana en pacientes con LLC, y en general las recomendaciones derivan de observaciones de los ensayos clínicos e informes anecdóticos. Se recomienda profilaxis antibiótica y antiviral en regímenes con análogos de purinas y esteroides y/o alemtuzumab: para *Pneumocystis carinii*/jirovecii con sulfametoxazol-trimetoprima durante 1 año o el período que tenga linfocitopenia CD4 (<250/mm³). De menor valor es la administración de aciclovir/valaciclovir en la profilaxis para herpes. También se recomienda vigilar la reactivación del CMV (PCR ó pp65), y en ese caso el alemtuzumab debe ser suspendido, y reiniciarse cuando se vuelva indetectable. Las estrategias profilácticas con ganciclovir/valganciclovir no han sido validadas. Los pacientes que reciban alemtuzumab tienen recomendación de usar tratamiento preventivo antiviral con aciclovir/valaciclovir para la reactivación de herpes simplex/zoster. El valganciclovir y el ganciclovir previenen mejor que el valaciclovir la reactivación de citomegalovirus en pacientes tratados con alemtuzumab²⁶.

Profilaxis con gammaglobulina

La presencia de hipogammaglobulinemia severa (< 500mg/dl) asociada a infecciones frecuentes o graves puede justificar el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina polivalente 25 gramos mensuales o ajustar la dosis e intervalo para mantener >500-700 mg/dl de IgG.

Vacunaciones

Las vacunas antineumocócica cada 5 años y antigripal polivalente anual son recomendadas en LLC. Se contraindica el uso de vacunas con microorganismos atenuados virales y bacterianos. Los pacientes sometidos a esplenectomía se deben vacunar por lo menos con 1 semana de antelación contra Neumococo, Haemophilus y Neisseria meningitidis.

Enfermedades Autoinmunes Asociadas³²

Son frecuentes la AHAI (anemia hemolítica autoinmune) y PTI (púrpura trombocitopénica inmune). La AHAI asociada a LLC puede ser "espontánea" o inducida por fármacos. En su evolución, más del 25% de los pacientes tienen test de Coombs directa positivo, pero sólo un número menor desarrolla AHAI. El descenso de Hb, aumento de LDH, reticulocitos y bilirrubina y la disminución de haptoglobina son elementos de diagnóstico. El tratamiento se basa en corticoides: Prednisona (1mg/kg /día vía oral) o Metilprednisolona en casos severos (EV 1g) o IgG endovenosa (0,4mg/kg /día /cinco días). En pacientes que no responden a corticoides las opciones son: rituximab, esplenectomía, alemtuzumab y otras drogas inmunosupresoras. Los análogos de trombopoyetina, romiplostim y el trombopag, han sido comunicados como exitosos en casos de pacientes con PTI secundaria a LLC³². No se recomienda tratamiento para la enfermedad si no hay progresión de la misma.

Típicamente la AHAI inducida por fármacos puede ocurrir durante o después de la exposición a fludarabina y con menor frecuencia a otros fármacos y puede ser grave. Se la relaciona a la disminución de los linfocitos T reguladores (TREGS) producida por las drogas antineoplásicas. Responde a los esteroides, pero sólo la mitad de los pacientes permanecen en remisión cuando se suspende la inmunosupresión. Regularmente se proscriben su reutilización. Todas las recomendaciones son basadas en la experiencia y no en la evidencia.

En cuanto al tratamiento de la PTI, es el mismo que para los casos espontáneos, la mitad responde a la corticoterapia, IG EV y un número importante tiene además AHAI (Síndrome de Evans). En recaídos y refractarios la esplenectomía y el rituximab pueden ser efectivos.

Otros desórdenes más raros (< 1%) Aplasia Pura Eritroide, Granulocitopenia Autoinmune, son tratados con ciclosporina A.

TRANSFORMACION MALIGNA

LLC EN TRANSFORMACIÓN PROLINFOCÍTICA

Una pequeña proporción de pacientes con LLC la sufren (incremento de prolinfocitos en SP entre 11%-54%) y debe distinguirse de la leucemia prolinfocítica B (entidad clínica que se caracteriza por un aumento mayor al 55% de prolinfocitos). No existe tratamiento de elección para la LLC en transformación prolinfocítica dada la baja incidencia, se plantea un esquema tipo CHOP-R o Alemtuzumab y altas dosis de esteroides.

SÍNDROME DE RICHTER³³

Es la transformación de la LLC en un linfoma agresivo de células grandes B y se ve en aproximadamente 3-10% de los casos. Los síntomas comunes son la pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de masa muscular y el aumento de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías asimétricas^{1,5}. El incremento de la LDH cuando supera las 1500UI/L sin otra causa que lo justifique es casi patognomónico. El PET-TC puede ser utilizado para el diagnóstico precoz de SR. El tratamiento es, usualmente, con regímenes que son efectivos en linfomas de alto grado; de elección: R-CHOP. Recientemente se ha considerado al autotrasplante como consolidación (ver sección TMO).

MEDICINA TRANSFUSIONAL Y HEMAFÉRESIS

- Las transfusiones de hemoderivados deberán ser irradiadas y leucodeplecionadas³⁴, sobre todo en los pacientes que reciben o recibieron tratamiento con análogos de purinas.
- La hiperleucocitosis ($> 300.000/\mu\text{L}$) puede producir un síndrome de hiperviscosidad con alteración de la función del sistema nervioso central y/o insuficiencia respiratoria. No transfundir eritrocitos a menos que la Hb presente valores de riesgo para el paciente. Leucoaféresis, prednisona, uricosúricos y quimioterapia pueden ser necesarios.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía puede realizarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad en pacientes con anemia y/o trombocitopenia refractarias³². La esplenomegalia sintomática que persiste a pesar del tratamiento con quimio/inmunoterapia es otra de las indicaciones. Se observan mejoras sustanciales en los valores de hemoglobina y plaquetas en hasta el 90% de los pacientes sometidos a esplenectomía. Se deben vacunar por lo menos con 1 semana de antelación contra Neumococo, Haemophilus y Neisseria meningitidis.

RADIOTERAPIA

La radioterapia debe ser considerada para pacientes en los que la quimio-inmunoterapia ha sido ineficaz o está contraindicada y puede proporcionar paliación eficaz en los casos con linfadenopatía voluminosa sintomática. Dosis bajas de radioterapia (200-600 cGy) pueden ser eficaces en esta situación y una dosis más alta (3000 cGy) se puede administrar en la transformación (S. de Richter)³⁵.

CONCLUSIONES

La LLC es la leucemia más frecuente de occidente. Las características clínicas y los diagnósticos diferenciales son revisados. El régimen más efectivo de tratamiento, cuando es necesario hacerlo, hasta el presente es la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab y en segundo lugar bendamustina y rituximab. Sin embargo, hay factores de pronóstico actuales (del 17p) que anuncian refractariedad a este régimen, y la opción de tratamiento con alemtuzumab está considerada. El trasplante alogénico en personas relativamente más jóvenes también se considera en la presencia de factores adversos. Para los pacientes más añosos y con comorbilidades han sido recomendadas las

combinaciones de agentes alquilantes o los esteroides con el rituximab. Se incorporó un nuevo anticuerpo monoclonal anti CD20 modificado por glico ingeniería (Obinotuzumab) actualmente a la espera. En el futuro drogas capaces de actuar sobre el microambiente y los nichos de proliferación están en desarrollo. Inhibidores de varias quinasas (BTK, SYK) y sustancias sintéticas inmunomoduladoras como la lenalidomida parecen tener un rol a confirmar en estudios aleatorizados en curso.

Aunque la cura todavía no es un logro posible con la farmacología actual, restan conocer los resultados clínicos de nuevas combinaciones y estrategias en la LLC.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDAY RITUXIMAB (FCR)

- Fludarabina: 25 mg/m²/día IV en bolo lento días 2 a 4 (1er ciclo), días 1 a 3 (ciclos 2 a 6). Ciclo cada 4 semanas.
- Ciclofosfamida: 250 mg /m² IV diluidos en 500 cc de D5% infusión en 30 minutos, días 2 a 4 (1er ciclo), días 1 a 3 (ciclos 2 a 6) cada 4 semanas.
- Rituximab: 1er ciclo 375 mg m², ciclos 2 a 6: 500 mg/m² en infusión IV lenta. Una hora antes 1 gr Paracetamol y 30 mg de Difenhidramina p.o. Cada 4 semanas.
- Bactrim Forte (800-160mg) cada 12 hs., dos días a la semana (profilaxis PCP)

Variante bajas dosis (*lite*)

- Fludarabina 20 mg/m²/día IV en 30 minutos, días 2 a 4 (1er ciclo), días 1 a 3 (ciclos 2 a 6). Ciclo cada 4 semanas.
- Ciclofosfamida 150 mg/m² IV en 1 hora, días 2 a 4 (1er ciclo), días 1 a 3 (ciclos 2 a 6). Cada 4 semanas.
- Rituximab: 1er ciclo 375 mg m², ciclos 2 a 6: 500 mg/m² en infusión IV lenta. Una hora antes 1 gr Paracetamol y 30 mg de Difenhidramina p.o. Cada 4 semanas.

FLUDARABINA Y RITUXIMAB (FR)

- Fludarabina 25 mg/m²/día IV en 30 minutos, días 1 a 5, cada 28 días.
- Rituximab 375 mg/m² en infusión IV lenta.

ALEMTUZUMAB

- Escalamiento 3, 10 y 30 mg en la 1er semana, por vía IV en 2 hs o SC. Luego 30 mg 3 veces por semana IV o SC por 11 semanas.

- Alternativa dosis reducida: Escalamiento de dosis 10, 20 y 30 mg la 1er semana SC. Luego 30 mg 2 veces por semana por 2, 1 vez por semana x 2, 1 vez cada 15 días por 4 y 1 vez cada 30 días hasta completar 17 dosis.
- Linfocitos totales $< 800 \times \text{mm}^3$, se pospone la dosis hasta sobrepasar dicho valor.

BENDAMUSTINE (MÁS RITUXIMAB)

- Bendamustine monoterapia: $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ día por infusión IV en 30 minutos, 2 días consecutivos cada 28 días por 6 ciclos
- Bendamustine $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ (en pacientes sin tratamiento previo), $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ en segunda línea) días 1 y 2 cada 28 días por 6 ciclos. Rituximab $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ ciclo 1, $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ ciclos 2 a 6, por 6 ciclos cada 28 días

CLORAMBUCIL. R-CLORAMBUCIL

- CLB: $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ día po x 7 días cada 28 días. (Cartovsky). Se puede iniciar con 8 mg incrementando 1 mg x día (en cada ciclo)
- Se puede combinar con Rituximab a dosis de $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV cada 14 o 28 días

CFAR

- Ciclofosfamida $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ d3-5;
- Fludarabina $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ d-3-5;
- Alemtuzumab 30 mg EV (SC) d1,3,5;
- Rituximab $375\text{-}500 \text{ mg}/\text{m}^2$ d2, cada 28 días por 6 cursos.

FLUCAM: FLUDARABINA + ALEMTUZUMAB

- Fludarabina $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ día en 30 minutos, días 1 a 3
- Alemtuzumab día -14 a día +1 escalamiento de dosis $3, 10, 30 \text{ mg}$ IV en 2 a 4 hs.; 30 mg por infusión IV día 1 en 4 hs.; días 2 y 3 en 2 hs

FCC: FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y CAMPATH (ALEMTUZUMAB)

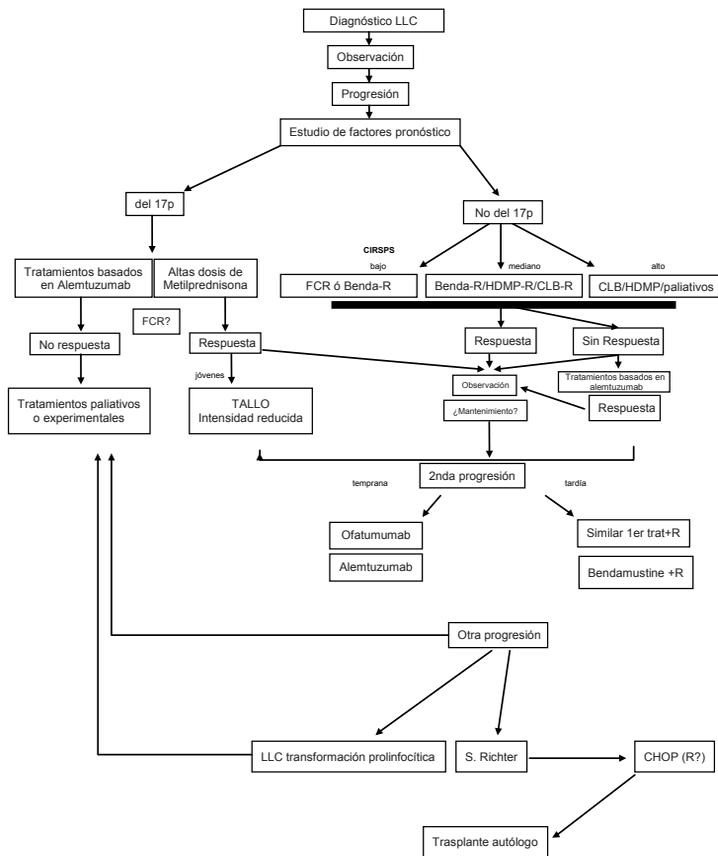
- Fludarabina $40 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ po días 1 a 3 cada 28 días
- Ciclofosfamida $250 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$, días 1 a 3 cada 28 días
- Alemtuzumab Día - 6 y - 4 escalamiento de dosis 3 y 10 mg SC, 10 ó 20 mg SC días 1 a 3 inmediatamente después de CFM

R FCM

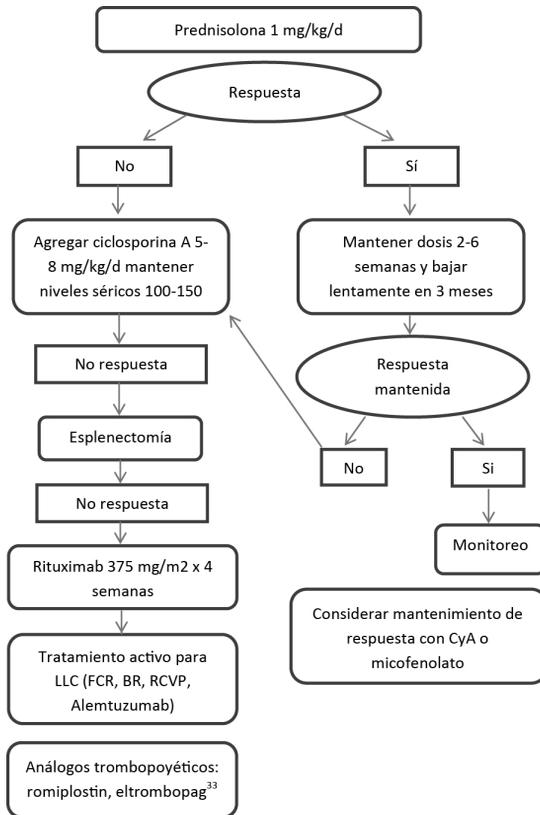
- Fludarabina 25 mg/m² ev dia 1-3
- Ciclofosfamida 200 mg/m² ev dia 1-3
- Mitoxantrone 6mg/m² ev dia 1
- Rituximab 375-500 mg/m² d2,
- Cada 28 días por 6 ciclos

OFATUMUMAB

- 8 dosis semanales, luego 4 mensuales (dosis 1, 300 mg; dosis 2-12, 2000 mg)



Algoritmo sugerido para complicaciones autoinmunes (Anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica), 33.



Algoritmo sugerido para complicaciones autoinmunes (Anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica)^{XXXVII,33}

BIBLIOGRAFÍA

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-5456.
2. Kipps TJ. Chronic Lymphocytic Leukemia and Related Diseases. In: K Kaushanky; MA Lichtman; TJ Kipps; E Beutler; U Seligsohn; JT Prchal, editors *Williams Hematology* 8 edn New York: McGraw-Hill, Inc. 2010:1431-1482.

3. Mauro FR, Giammartini E, Gentile M, et al. Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006;91:1117-1120.
4. Molica S, Mauro FR, Molica M, Giudice ID, FoÃ R. Monoclonal B-cell lymphocytosis: a reappraisal of its clinical implications. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53:1660-1665.
5. Oscier D, Dearden C, Erem E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159:541-564.
6. Matutes E, Catovsky D. The Value of Scoring Systems for the Diagnosis of Biphentotypic Leukemia and Mature B-Cell Disorders. *Leukemia & Lymphoma*. 1994;13:11-14.
7. Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood*. 2009;114:957-964.
8. Parker H, Rose-Zerilli MJJ, Parker A, et al. 13q deletion anatomy and disease progression in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2011;25:489-497.
9. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig VH Genes Are Associated With a More Aggressive Form of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1999;94:1848-1854.
10. Bezares R, I.L. L, .M. S, et al. Análisis del valor de la vitamina D como factor pronóstico en Leucemia Linfática crónica.Posible implicancia terapéutica. *HEMATOLOGIA*. 2012;16:79-85.
11. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117:1492-1498.
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219-234.
13. Binet J, M L, G D, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*. 1977;40:855-864.
14. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal Residual Disease Quantification Is an Independent Predictor of Progression-Free and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Analysis From the Randomized GCLLSG CLL8 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:980-988.
15. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16:1582-1587.
16. Robak T, Dmoszynska A, Solal-CÃ©ligny P, et al. Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:1756-1765.
17. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:3209-3216.
18. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *British Journal of Haematology*. 2012;159:67-77.
19. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003;101:6-14.
20. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Response Analysis of An Open-Label Phase II Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116:697-.

21. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2012.
22. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alectuzumab in Combination With Methylprednisolone Is a Highly Effective Induction Regimen for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Deletion of TP53: Final Results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:1647-1655.
23. Stilgenbauer S, Cymbalista F, Leblond V, et al. Alectuzumab Plus Oral Dexamethasone, Followed by Alectuzumab Maintenance or Allogeneic Transplantation in Ultra High-Risk CLL: Interim Analysis of a Phase II Study of the GCLLSG and fcgcll/MW. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011;118:2854-.
24. Bezares RF, Stemelin G, Diaz A, et al. Multicenter study of subcutaneous alectuzumab administered at reduced dose in patients with fludarabine-relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52:1936-1941.
25. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2006;21:12-17.
26. O'Brien S, NE. K. Maintenance therapy for B-chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9:22-31.
27. Cortelezzi, Sciumè M, Reda G. Lenalidomide in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Adv Hematol*. 2012;2012.
28. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*. 2012;120:1175-1184.
29. Amrein PC, Attar EC, Takvorian T, et al. Phase II Study of Dasatinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2011;17:2977-2986.
30. Stephens DM, Ruppert AS, Blum K, et al. Flavopiridol treatment of patients aged 70 or older with refractory or relapsed chronic lymphocytic leukemia is a feasible and active therapeutic approach. *Haematologica*. 2012;97:423-427.
31. Young J-AH. Epidemiology and Management of Infectious Complications in Contemporary Management of Chronic Leukemias. *Infectious Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets - Infectious Disorders)* 2011;11:3-10.
32. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *British Journal of Haematology*. 2011;154:14-22.
33. Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *British Journal of Haematology*. 2008;142:202-215.
34. Fast LD. Developments in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2012;158:563-568.
35. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100:86-92.
36. Dearden C. Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *ASH Education Program Book*. 2008;2008:450-456.

