

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA  
2010**

**Sociedad Argentina  
de  
Hematología**



**Datos referenciales****Patología hematológica****Leucemia Linfática Crónica****Integrantes del equipo**

Dra. Marisa Márquez\*.

Dr. Luis Palmer\*.

Dra. María Julia Caffaro\*.

Dr. Roberto Ferreras\*.

Dr. Juan Dupont\*.

Dra. Irma Slavutsky\*.

Dr. Raimundo Bezares\*.

Dra. Mirta Giordano\*.

Dra. María del Rosario Cabrejo\*.

Dra. Carolina Pavlovsky\*.

Dr. Pedro Negri Aranguren\*.

## Introducción

La Leucemia Linfática Crónica -LLC - es un trastorno caracterizado por una acumulación progresiva de linfocitos monoclonales B, funcionalmente incompetentes<sup>(1)</sup>.

Afecta principalmente a personas de edad avanzada ya que la mayoría de los casos reportados corresponden a personas mayores de 55 años de edad, observándose un incremento hacia la séptima década de vida. Sin embargo, actualmente y con mayor frecuencia, es diagnosticada en personas de 35 años o aún más jóvenes<sup>(2)</sup>.

Los pacientes con LLC se pueden presentar con una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico, pero no es inusual que se descubra por un hemograma realizado por otro motivo; 25-50% de los pacientes son asintomáticos en el momento de la presentación.

### 3

#### Objetivo general

Confeccionar una guía para pautas de diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfática crónica, que considere las recomendaciones de expertos y publicaciones internacionales, la disponibilidad de recursos locales y la experiencia de los especialistas convocados.

Nº	Objetivos específicos
1	Establecer pautas diagnósticas.
2	Clasificar y establecer pronósticos.
3	Unificar recomendaciones terapéuticas.
4	Contribuir a la toma de decisiones.

**Definición y características clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen<sup>(2)</sup>:

- Linfadenopatía pequeñas y simétricas (80-90% de los casos).
- Esplenomegalia (30-54% de los casos).
- Hepatomegalia (10-20% de los casos).
- Predisposición a las infecciones repetidas, como neumonía, herpes simple labial y el herpes zóster.
- Hemorragia mucocutánea y/o petequias por trombocitopenia.
- Astenia y fatiga secundarias a anemia.
- Fiebre, escalofríos y sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas B).
- Anemia hemolítica/púrpura trombocitopénica autoinmunes (1-2%).

## **Frecuencia**

- **Occidente:** La incidencia de la LLC es de 4-5/100.000 habitantes por año.
- **Asia:** La LLC es extremadamente rara en China y Japón, donde se estima que representan sólo el 10% de todas las leucemias.
- **Latinoamérica:** Al momento de la confección de esta guía no se dispone 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 caucásicos 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. Existen raros casos de incremento de frecuencia intrafamiliar<sup>(3)</sup>.

## **Mortalidad / morbilidad /pronóstico**

La historia natural de la LLC es heterogénea. Algunos pacientes progresan y tienen una supervivencia inferior a los 2-3 años (por complicaciones y progresión). La mayoría viven entre 5-10 años, con un curso inicial relativamente benigno, 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 una proporción menor permanecen estables durante largos períodos de observación<sup>(2)</sup>.

## **Etiopatogenia**

La LLC es un trastorno adquirido, y los informes de casos verdaderamente familiares son muy poco frecuentes<sup>(3)</sup>. Como en la mayoría de los tumores, la causa exacta de la LLC se desconoce. La proliferación y acumulación de linfocitos B “de memoria” están posiblemente mediadas por el estímulo del complejo del receptor B por superantígenos o autoantígenos. El protooncogen bcl2 está sobreexpresado en forma constitutiva<sup>(4,5)</sup> (aunque independiente de la t(14:18) típica de los linfomas foliculares) y conduce a la supresión de la apoptosis (muerte celular programada) en las células linfoides afectadas. En algunos casos, esto parece ser secundario a alteraciones en la expresión de los micro RNAs (MIRN15a y MIRN16) en el cromosoma 13<sup>(6)</sup>.

## Diagnóstico

- Linfocitosis absoluta  $>5000$  linfocitos B clonales/ $\mu\text{l}$  por más de 3 meses<sup>(10)</sup>. La clonalidad debe ser confirmado por citometría de flujo.
- El examen microscópico del frotis de sangre periférica es mandatorio. 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 basófilo y no contiene gránulos<sup>(10)</sup>.
- El estudio de la sangre periférica por citometría de flujo 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<sup>(7,10)</sup>. Si existiera una citopenia causada por la misma infiltración clonal de la médula ósea ( $>30\%$ ) se diagnostica LLC independientemente del recuento de linfocitos B periféricos.
- Los pacientes con  $<5000$  linfocitos B/ $\mu\text{l}$  con linfadenopatías y sin citopenias, pueden tener un linfoma linfocítico de células pequeñas, y debe ser confirmado por biopsia del ganglio linfático. Se recomienda un panel de inmunohistoquímica que incluya, a CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cadenas livianas y ciclina D1<sup>(10)</sup>.
- Otros marcadores diagnóstico/pronóstico recomendables, aunque no imprescindibles son: CD43, CD200 y CD38. Los dos primeros son relevantes en los casos de LLC atípicas para diferenciar de prolinfocítica o linfoma de manto<sup>(10)</sup>.
- La presencia de una población clonal de linfocitos B  $<5000/\mu\text{l}$  sin adenopatías u organomegalia, citopenia, u otros síntomas relacionados con la enfermedad, son diagnosticados como linfocitosis monoclonal B (que podría progresar a LLC 1-2% al año)<sup>(8)</sup>. 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.
- La LLC también debe distinguirse de la leucemia prolinfocítica B, en la que más del 55% de las células son morfológicamente prolinfocitos menos maduros, citoplasma amplio agranular y cromatina laxa y con nucléolos notables. Predomina en hombres, tienen esplenomegalia e hiperleucocitosis con progresión rápida. Característicamente tienen delección/mutación de TP53<sup>(39)</sup>.

## Procedimientos diagnósticos

**Universal:** recuento >5000/ul linfocitos de morfología característica y citometría de flujo CD5+, CD19+, y CD23+ (ya citados)

La **aspiración de médula ósea y la biopsia** con citometría de flujo son necesarias sólo en casos seleccionados para evaluar a la anemia y/o a la trombocitopenia (destrucción periférica vs. infiltración). Se reservan los estudios de médula ósea para el momento de decisión terapéutica y control de la respuesta<sup>(9)</sup>.

## Diagnósticos diferenciales<sup>(7,10)</sup>

- ✓ **Leucemia de células vellosas:** es moderadamente positiva para inmunoglobulinas de membrana, es negativa para CD5 y CD21.
- ✓ **Leucemia prolinfocítica B:** tiene CD19+, CD20+, e inmunoglobulinas de superficie + (>50% negativa para CD5).
- ✓ **Leucemia a linfocitos grandes granulares:** tiene un fenotipo *natural killer* (NK) (CD2+, CD16+, y CD56+) o T citotóxico (CD2+, CD3+ y CD8+).
- ✓ **Linfoma de células del manto:** la positividad para CD19, CD20 y el antígeno CD5 sólo es compartida por el LCM que por lo general no expresa CD23 y sí lo hace para FMC7.
- ✓ **Linfoma esplénico con linfocitos vellosos:** fuertemente positivo para inmunoglobulinas de superficie y positivo para FMC-7, CD22, y CD79b.
- ✓ **Linfoma folicular:** fuertemente positivo para inmunoglobulinas de superficie, positivo para FMC-7, CD22, CD10, CD79b, CD23 débil.

Inmunofenotipo de Linfomas no Hodgkin B y LLC <sup>10</sup>										
Enfermedad	sIg	CD5	CD10	CD11c	CD19	CD20	CD22	CD23	CD25	CD103
<b>LLC</b>	+/-	++	-	-/+	+	+/-	-/+	++	-/+	-
<b>Leucemia Prolinfocítica</b>	++	+/-	-	-/+	+	+/-	+	+/-	-	-
<b>Leucemia a células vellosas</b>	+	-	-	++	+	+	++	-/+	+	++
<b>Linfoma del Manto</b>	+	++	-	-	+	+	+	-	-	-
<b>Linfoma de la zona marginal esplénico</b>	+	-/+	-	+/-	+	+	+/-	-	-	-
<b>Linfoma linfoplasmacitoide</b>	-/+	-/+	-	-	+	+/-	+/-	-/+	+/-	-
<b>Linfoma Folicular</b>	+	-	+	-	+	++	+	-/+	-	-

sIg, inmunoglobulina de superficie.

## 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. En la actualidad, estas pruebas no se recomiendan en forma rutinaria, aunque esto puede cambiar con nuevas investigaciones. Se recomienda entonces:

- ✓ Beta 2 Microglobulina, LDH, Coombs directa, proteinograma electroforético con cuantificación de inmunoglobulinas.
- ✓ Serología HIV, Hepatitis B y C: En casos de riesgo epidemiológico y al momento de tratamiento.
- ✓ Considerar embarazo y fertilidad.
- ✓ FISH (fluorescencia in situ hibridizada) para anomalías cromosómicas con importancia pronóstica. Los pacientes con deleción en el brazo corto del cromosoma 17 (del 17p) tienen peor pronóstico, resistencia a alquilantes y a fludarabina. Los pacientes con deleción del brazo largo del cromosoma 11 (del 11q) también tienen un pronóstico peor. La del (17p) y del (11q) tienen valor pronóstico independiente del estadio en la presentación. Estas anomalías podrían beneficiarse con el tratamiento con alemtuzumab.
- ✓ El estado mutacional de IgVH ha mostrado potencial como un marcador pronóstico de la LLC (no mutados: peor pronóstico). La expresión baja de ZAP-70 y CD38 tiende a correlacionarse con IgVH mutada y un mejor pronóstico, sin embargo, estas asociaciones no son absolutas. Se requiere más información clínica para determinar su valor en la decisión terapéutica inicial de la LLC.
- ✓ 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).

## Estudios de Imágenes

La ecografía pueden demostrar esplenomegalia en aquellas personas con LLC con dificultad en su detección semiológica (e.g. obesidad).

La TC de tórax, abdomen y/o pelvis en general no se requieren para la estadificación de la LLC. La TC de abdomen y pelvis puede estar justificada en pacientes con estadios A para la planificación de su seguimiento. Puede justificarse también por criterios clínicos<sup>(10)</sup>.



## Definiciones específicas de la patología

### Estadificación

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

#### Rai

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

#### Binet

<b>A</b>	Hemoglobina >10 g /dl, plaquetas >100.000/ $\mu$ l, y menos de 3 áreas ganglionares afectadas*.
<b>B</b>	Hemoglobina y plaquetas como en A y 3 o más áreas ganglionares afectadas*.
<b>C</b>	Hemoglobina <10 g /dl o plaquetas <100.000/ $\mu$ 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).

**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:

- 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 no respondan a corticoides.
- Esplenomegalia progresiva o sintomática.
- Linfadenopatía sintomática.
- Linfocitosis progresiva, un aumento >50% en 2 meses o un tiempo de duplicación <6 meses<sup>(6)</sup>.
- Transformación (S. de Richter, Prolinfocítica)

Los pacientes con riesgo bajo o Binet A, sólo requieren un seguimiento periódico 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 un ensayo clínico.

La del 17p y/o la mutación con pérdida de la funcionalidad de p53 condiciona una marcada disminución de la respuesta a combinaciones que incluyen alquilantes y fludarabina y una disminución del tiempo a la progresión y a la supervivencia global. Su detección al momento de decidir tratamiento se consideró importante al confeccionar estas guías.

**Tratamiento de Primera Línea**

dirigido a paliar los síntomas. El uso de regímenes combinados con mayor capacidad de erradicar células leucémicas, han logrado que aproximadamente que > 50% de los pacientes alcancen una remisión completa y que tengan una supervivencia libre de tratamiento >5 años. Los pacientes sin enfermedad mínima residual tienen largas remisiones y mayor supervivencia. El objetivo actual de tratamiento es alcanzar respuesta completa<sup>(11,12,13)</sup>.

## Elección del tratamiento

Debe realizarse en base a los siguientes parámetros:

Factores de pronóstico (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 (**C**umulative **I**llness **R**ating **S**cale)<sup>(14)</sup> que permite identificar pacientes mayores de edad sin o con leves comorbilidades y una expectativa de vida normal candidatos a tratamiento activo (*go-go*)<sup>(15)</sup>.
  - Pacientes menos saludables con algunas comorbilidades y con una expectativa de vida desconocida en los cuales las decisiones serán individualizadas (*slow go*)<sup>(16,17)</sup>.
  - Pacientes débiles con comorbilidades severas (>7 puntos) y una muy corta.
  - Expectativa de vida (*no go*) destinados a tratamientos paliativos pasivos (de soporte) o paliativos activos (quimioterapia).
  - Los estudios citogenéticos, FISH son recomendados antes de iniciar el tratamiento ya que los pacientes con del (17p) tienen pobre respuesta y de disponerse, deberían ser incluidos en ensayos clínicos<sup>(18)</sup>.

## Escala CIRS de comorbilidades acumulativas (Cumulative Illness Rating Scale)<sup>(14)</sup>

<b>Cardiovascular- Respiratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardíacas (incl. Hipertensión).</li><li>• Vasculares.</li><li>• Respiratorias.</li><li>• Oculares (incl. lentes), Otorrinolaringológicas.</li></ul>
<b>Gastro-intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tracto superior.</li><li>• Tracto inferior.</li><li>• Hepáticas.</li></ul>
<b>Genitourinario</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Renal.</li><li>• Otras.</li></ul>
<b>Músculo-esquelético y tegumentario</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedades de la piel, hueso y músculos (incluye artrosis).</li></ul>
<b>Neuro-psiquiátrico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neurológicas (incl. ACV, cefaleas, epilepsia).</li><li>• Psiquiátricas (incl. tratamiento psicológico y trastornos del sueño).</li></ul>
<b>General</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endócrinas y metabólicas.</li><li>• Osteoporosis.</li><li>• Diabetes.</li></ul>
<p><b>Todos los sistemas son valorados de 0-4</b></p> <p>0: Nada.</p> <p>1: Leve, no interfiere con la actividad normal, pronóstico <i>excelente</i>.</p> <p>2: Moderado, interfiere con la actividad habitual, pronóstico <i>bueno</i>.</p> <p>3: Severo, discapacitante, intervención terapéutica urgente, pronóstico <i>reservado</i>.</p> <p>4: Extremadamente severo: compromete a la vida, pronóstico <i>grave</i>.</p>	

## LLC sin del (17p)

<b>Pacientes &lt; 70 años de edad sin comorbilidades (<i>go-go</i>)</b>
1. FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab) por 6 ciclos es el tratamiento de elección <sup>(19)</sup> .
2. FCM (Fludarabina, Ciclofosfamida, Mitoxantrona) <sup>(20)</sup> .
3. FR (Fludarabina más Rituximab).
4. F+A (Fludarabina más Alemtuzumab).
5. FC (Fludarabina más Ciclofosfamida).

<b>Pacientes &gt;70 años de edad y con buen performance status (<i>go-go</i>) y lentamente progresivos (<i>slow go</i>).</b>
1. FCR .
2. FCR (dosis reducida) <sup>(21)</sup> .
3. FC.
4. CVP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona) con o sin R.
5. Clorambucil más Prednisona.
6. Alemtuzumab.
7. Fludarabina.

<b>Pacientes &gt;70 años con comorbilidades no aptos para tolerar análogos de purinas o combinaciones (<i>no go</i>)</b>
1. Clorambucilo con o sin corticoterapia. (+R)
2. Rituximab <sup>(22)</sup> .
3. Pulsos de corticoides.
4. Fludarabina más Rituximab <sup>(23)</sup> .
5. Pulsos de corticoides más Rituximab <sup>(24)</sup> .
6. Tratamiento paliativo de soporte.

## LLC con del (17p) en más 20% de las células.

### Pacientes con buen PS.

1. Alemtuzumab solo o combinado con fludarabina<sup>(25)</sup>.
2. Alemtuzumab mas fludarabina mas ciclofosfamida ( la combinación de A más análogos de purina más agentes alquilantes producen mejores resultados si bien no hay estudios randomizados).
3. CFAR (Ciclofosfamida, Fludarabina, Alemtuzumab, Rituximab)<sup>(26)</sup>.
4. FCR
5. HDMP-R. (altas dosis de Metilprednisolona más Rituximab)
6. Allo TMO con intento curativo.

### Pacientes con regular PS.

1. Alemtuzumab monodroga o con corticoides.

## 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 PS<sup>(27)</sup>.

### LLC sin del (17p)

Pacientes con buen PS y recaída tardía (>3 años) se puede repetir el mismo régimen de tratamiento de inducción, o FCR si no fue utilizado previamente.

### Pacientes >70 años con recaída >2 años y sin comorbilidades que no hicieron FCR.

1. FRC dosis reducidas (Fludarabina, Rituximab, Ciclofosfamida)<sup>xx,28</sup>.

2. HDMP - R .

3. Ofatumumab .

### Pacientes de < 70 años sin comorbilidades con recaída antes de los 2 años.

1. FRC.

2. F + A.

3. CFAR .

### Conceptos experimentales: el mantenimiento en LLC

La terapia de mantenimiento puede mejorar los resultados del tratamiento en la LLC en pacientes que responden a la terapia inicial<sup>(41)</sup>.

El rituximab ha sido explorado como mantenimiento en LLC con resultados variables y dependientes de la respuesta inicial.

La lenalidomida más dexametasona prolongada(> 10 meses) en datos agrupados de dos grandes ensayos de fase III, tras una respuesta resultaron en más tiempo a la progresión y SG. La SG era inferior en los pacientes que abandonaban por efectos adversos, y además la lenalidomida incrementó las IgG y los linfocitos T CD4 en la administración prolongada. El estudio CONTINUUM estudia su eficacia como mantenimiento (CLL-002; NCT00774345). La talidomida tiene acción similar en LLC con mayor toxicidad que su derivado<sup>(42)</sup>.

Una cantidad de sustancias naturales activas preclínicamente como epigallocatequina, curcumina, resveratrol, GCS-100, ácido delfidin inidin, ellagic genisteína, indol-3-carbinol, Phenethyl isothiocyanate, Sulforaphane, se investigan como drogas para mantenimiento<sup>(41)</sup>.

## El Trasplante Alogénico de Médula Ósea

El trasplante alogénico es la única terapia curativa conocida en LLC. El momento óptimo del trasplante es todavía objeto de investigación, sin embargo, se sabe que el retraso del trasplante hasta que la enfermedad sea refractaria empeora los resultados<sup>(29)</sup>.

Pacientes jóvenes que no responden a una primera línea de quimioinmunoterapia o con del (17p) es el tratamiento de elección<sup>(30)</sup> si bien deberían ser evaluados en centros de TMO.

El trasplante autólogo después de dosis altas de acondicionamiento, no ha demostrado proporcionar una ventaja de supervivencia y no se recomienda fuera del ámbito de un ensayo clínico.

El alemtuzumab se está investigando para su uso en el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH). Este agente puede desempeñar un papel importante en la eliminación de MRD en pacientes sometidos a trasplante autólogo, mientras que, al mismo tiempo, la falta de CD52 en las células madre hematopoyéticas impide interferencias con la recolección de células madre. La adición de alemtuzumab a regímenes de acondicionamiento no mieloablativo de TCPH alogénicos parece disminuir la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), pero puede estar asociada con mayores tasas de reactivación del CMV.

## Otras drogas y monoclonales en fase de investigación clínica

**Lenalidomida:** Inmunomodulador (ImiD) aprobado para su uso en el mieloma múltiple y mielodisplasia con 5q-. En LLC recaída/refractaria tienen respuesta del 38-47%, con respuesta completa de 9% y algunos sin MRD detectable<sup>(31)</sup>. Posible rol en mantenimiento.

**Bendamustine:** Agente citotóxico que combina los efectos alquilantes y de antimetabolito. Como monoterapia tiene respuesta global del 56-93% y tasas de respuesta completa de 7-29%<sup>(32)</sup>.

**Flavopiridol:** Inhibidor de quinasas dependientes de ciclina; induce apoptosis independiente de p53 por bajoregulación de las proteínas antiapoptóticas como MCL-1 y inactivador de la apoptosis ligado al X<sup>(33,37)</sup>.

**Dasatinib:** inhibidor multikinasa (afecta a syk en LLC y la señalización del BCR) con 20% respuestas en LLC avanzada<sup>(43)</sup>.

**Ofatumumab:** Monoclonal humanizado anti -CD20. Aprobado (FDA) para LLC refractaria a fludarabina y alemtuzumab. Respuesta global del 50% (13/26), 1 RP nodular y 12 RP y resultó ser bien tolerado<sup>(37)</sup>.

**Obinutuzumab (GA-101):** es una IgG1 anti-CD20 totalmente humanizada de tercera generación, que induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos 5 a 50 veces mayor que los anti-CD20 estándar. La respuesta fue 62%, (1 RC, 7 RP, en 13 pts) con duración de la respuesta 3,5-8 meses. Varios estudios en curso<sup>(37)</sup>.

**Otros anticuerpos monoclonales:** están bajo estudio en LLC rituximab, hLL1, epratuzumab y lumiliximab<sup>(34)</sup>.



## Esquemas terapéuticos

### **Esquema FCR:** Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab.

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup>/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 /m<sup>2</sup> IV diluidos en 500 cc de D5% a pasar 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 m<sup>2</sup>, ciclos 2 a 6, 500 mg/m<sup>2</sup> en infusión IV lenta. 1 hora antes 1 gr paracetamol y 30 mg de difenhidramina po cada 4 semanas.

Bactrim forte (800-160mg): Cada 12 hs dos días a la semana (profilaxis PC).

### **Variante bajas dosis (*lite*)**

Fludarabina 20 mg/m<sup>2</sup>/día IV en 30 minutos días 2 a 4 1er ciclo , días 1 a 3 ciclos 2 a 6to ciclo cada 4 semanas.

Ciclofosfamida 150 mg /m<sup>2</sup> IV en 1 hora días 2 a 4 1er ciclo , días 1 a 3 ciclos 2 a 6 cada 4 semanas.

### **Esquema FR:** Fludarabina y Rituximab.

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup>/día IV en 30 minutos días 1 a 5 cada 28 días.

Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> en infusión IV lenta.

### **FC:** Fludarabina y Ciclofosfamida.

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 a 3 o 24 mg/m<sup>2</sup> po días 1 a 5 cada 4 semanas x 6 cursos.

Ciclofosfamida: 250 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 a 3 o 150 mg/m<sup>2</sup> po días 1 a 5 cada 4 semanas x 6 cursos.

Los pacientes con AHA1 o PTA son elegibles luego de tratar con corticoides su citopenia inmune.

### **PCR:** Pentostatin, Ciclofosfamida y Rituximab.

Pentostatin: 2 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 cada 21 días por 6 ciclos.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 cada 21 días.

Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 cada 21 días.

### **Alemtuzumab**

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

Alternativa dosis reducida: Escalamiento de dosis 10, 20 y 30 mg la primer 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 x mm<sup>3</sup>, se pospone la dosis hasta sobrepasar dicho valor.

### **CFAR**

Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> d3-5;

Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> d-3-5;

Alemtuzumab 30 mg EV (SC) d1,3,5;

Rituximab 375-500 mg/m<sup>2</sup> d2, cada 28 días por 6 cursos.

### **FluCam: Fludarabina + Alemtuzumab**

Fludarabina: 30 mg/m<sup>2</sup> día en 30 minutos días 1 a 3.

Alemtuzumab: Día -14 a día +1 escalamiento de dosis 3, 10, 30 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 mg/m<sup>2</sup>/día po días 1 a 3 cada 28 días.

Ciclofosfamida: 250 mg/m<sup>2</sup>/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.

### **Clorambucilo. R-Clorambucilo**

Ra: 40 mg/m<sup>2</sup> po cada 28 días<sup>(1)</sup>.

Catovsky: 10 mg /m<sup>2</sup> día po x 7 días cada 28 días<sup>(2)</sup>.

Eichhorts: 0.4 a 0.8 mg/m<sup>2</sup> (inicio 0.4 e incrementa 0.1 mg x ciclo si no tiene toxicidad) po cada 14 días<sup>(3)</sup>.

Se puede combinar con Rituximab a dosis de 500 mg /m<sup>2</sup> IV cada 14 o 21 días.

### **Bendamustine**

Bendamustine: 70 a 100 mg/m<sup>2</sup> día por infusión IV en 30 minutos, 2 días consecutivos cada 28 días x 6 ciclos;

o

Bendamustine 70 mg /m<sup>2</sup> días 1 y 2 cada 28 días x 6 ciclos.

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ciclo 1, 500 mg/m<sup>2</sup> ciclos 2 a 6, x 6 ciclos cada 28 días.

### **FCM**

Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> ev día 1-3.

Ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup> ev día 1-3.

Mitoxantrone 6mg/m<sup>2</sup> ev día 1.

Cada 28 días por 6 ciclos.

**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 morbilidad<sup>(47)</sup>.

**Profilaxis antibiótica**

No hay indicaciones estándar para la profilaxis antimicrobiana en pacientes con LLC, y en general las recomendaciones derivan de observaciones de los ensayos clínicos e informes anecdóticos<sup>(47)</sup>. Se recomienda profilaxis antibiótica y antiviral en regímenes con análogos de purinas y esteroides y /o alemtuzumab: para *Pneumocystis carinii/jirovecii* con sulfimetoxazo-trimetoprima durante 1 año o el período que tenga linfocitopenia CD4 (<250/mm<sup>3</sup>). 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<sup>(35)</sup>. Las estrategias profilácticas con ganciclovir/valganciclovir no han sido validadas<sup>(47)</sup>.

**Profilaxis con gammaglobulina**

La presencia de hipogammaglobulinemia severa (< 500mg/dl) asociada a infecciones frecuentes puede justificar el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina polivalente<sup>(47)</sup> (0.3-0.5 g/Kg mensual o ajustar la dosis e intervalo para mantener >500-700 mg/dl de IgG).

**Enfermedades Autoinmunes Asociadas.**

Son frecuentes la AHAI (anemia hemolítica autoinmune) y PTI (púrpura trombocitopénica inmune)<sup>(2)</sup>. En su evolución, más del 25% de los pacientes tienen test de Coombs positivo, pero sólo un número menor desarrolla AHAI. El descenso de Hb, aumento de LDH, reticulocitos y bilirrubina y 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: Ciclosporina, Rituximab, esplenectomía y Alemtuzumab.

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 AHAI (Síndrome de Evans). En recaídos y refractarios la esplenectomía y Rituximab pueden ser efectivos.

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

## **Síndrome de Richter.**

Es la transformación de la LLC en un linfoma agresivo de células B grandes y se ve en ~ 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. El incremento de la LDH es un marcador inespecífico frecuente. 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 .

## **Medicina Transfusional y Hemaféresis**

- ✓ Las transfusiones de hemoderivados deberán ser irradiadas y leucodeplecionadas.
- ✓ 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.
- ✓ Leucoaféresis, prednisona, uricosúricos y quimioterapia pueden ser necesarios.

## **Esplenectomía**

La esplenomegalia con eventual pancitopenia refractaria y las AHAI refractarias son un problema en pacientes con LLC que, en ocasiones, requieren esplenectomía. 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.

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 alemtuzumab<sup>(45)</sup>.

## **Vacunaciones**

La vacunaciones antineumocócica cada 5 años y antigripal polivalente anual son recomendadas en LLC<sup>(36, 46)</sup>.

## Conclusiones

La LLC es la leucemia más frecuente de occidente.

La posible etiopatogenia y las características clínicas y diagnósticos diferenciales son revisados.

El régimen más efectivo de tratamiento, cuando es necesario hacerlo, es la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Sin embargo hay factores de pronóstico actuales (del 17p) que anuncian refractariedad a este régimen, y la opción de complementar sucesiva o secuencialmente 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.

Sólo se citan las drogas en investigación por ser este punto extraordinariamente dinámico, destacándose nuevos anticuerpos monoclonales, nuevos alquilantes y drogas con acción diferente a las drogas clásicas como la lenalidomida, el flavopiridol y otras.

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

## Bibliografía

1. Hallek, M., 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, T., et al., en *Williams` Hematology*, McGraw-Hill Medical, 2010.
3. Mauro, F., et al., *Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia*, Haematologica, 2006, 91:1117-1120.
4. Packham, G., Stevenson, F.K., *Bodyguards and assassins: Bcl-2 family proteins and apoptosis control in chronic lymphocytic leukaemia*, Immunology, 2005, 114(4):441-9.
5. Zenz, T., Benner, A., Duhrsen, U., Durig, J., Dohner, H., Siffert, W. et al., *BCL2-938C>A polymorphism and disease progression in chronic lymphocytic leukemia*, Leuk Lymphoma, Sep 11 2009;1-6.
6. Calin, G. et al., *Chronic lymphocytic leukemia: interplay between noncoding RNAs and protein-coding genes*, Blood, 2009, 114:4761-4770.
7. Matutes, E. et al., *The Value of Scoring Systems for the Diagnosis of Biphentotypic Leukemia and Mature B-Cell Disorders*, Leuk & Lymphoma, 1994, Vol. 13, 1 , 11-14.
8. Landgren, O., *B-Cell Clones as Early Markers for Chronic Lymphocytic Leukemia*, N Engl J Med, 2009, 360:659-667.
9. Gribben, J., *How I treat CLL*, Blood, 2010, 115:187-197.
10. Hallek, M., Cheson, B.D., 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(12):5446-56.
11. Hallek, M., Fischer, K., Fingerle-Rowson, G. et al, *Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial*, Lancet, 2010, Oct 2, 376(9747):1164-74.
12. Woyach, J.A., Ruppert, A.S. et al., *Chemoimmunotherapy With Fludarabine and Rituximab Produces Extended Overall Survival and Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: Long-Term Follow-Up of CALGB Study 9712*, J Clin Oncol, 2011, Apr 1, 29(10):1349-55.
13. Moreton, P., Kennedy, B., Lucas, G. et al., *Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival*, J Clin Oncol, 2005, 23(13):2971-9.

14. Extermann, M., Overcash, J., Lyman, G.H. et al, *Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients*, J Clin Oncol, 1998, 16:1582.
15. Eichhorst, B., Goede, V., Hallek, M., *Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia*, Leuk Lymphoma, 2009, 50:171.
16. Robertson, L.E., O'Brien, S., Kantarjian, H. et al., *A 3-day schedule of fludarabine in previously treated chronic lymphocytic leukemia*, Leukemia, 1995, 9:1444.
17. Catovsky, D., Richards, S., Matutes, E. et al., *Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): A randomised controlled trial*, Lancet, 2007, 370:230.
18. Byrd, J.C., Gribben, J.G., Peterson, B.L. et al., *Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy*, J Clin Oncol, 2006, Jan 20, 24(3):437-43.
19. Keating, M.J., O'Brien, S., et al., *Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia*, J Clin Oncol, 2005, 23 4079-88.
20. Bosch, F., Ferrer, A., Villamor, N. et al., *Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication*, Clin Cancer Res, 2008, 14(1):155-61.
21. Foon, K.A. et al., *Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia*, J Clin Oncol, 2009, 27:498-03.
22. Hallek, M., Eichhorst, B.F., *Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia*, Hematol J., 2004, 5 Suppl 1:S20-30.
23. Byrd, J.C., Rai, K., Peterson, B.L. et al., *Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011*, Blood, 2005, 105:49-53.
24. Castro, J.E., James, D.F., Sandoval-Sus, J.D. et al., *Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia*, Leukemia, 2009, 1-11.
25. Lozanski, G. et al., *Alemtuzumab is an effective therapy for CLL with p53 mutations and deletions*, Blood, 2004, 103:3278-81.
26. Wierda, W.G. et al., *Combined cyclophosphamide, fludara, alemtuzumab, and rituximab (CFAR) an active frontline regimen for high-risk patients with CLL*, ASH Annual Meeting Abstracts, 2007, 110(11):abstracts 628.

27. Byrd, J.C., Lin, T.S., Grever, M.R., *Treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia: old and new therapies*, *Semin Oncol*, Apr 2006, 33(2):210-9.
28. Robak, T., Dmoszynska, A., Solal-Celigny, P. et al., *Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia*, *J Clin Oncol*, 2010, Apr 1, 28(10):1756-65.
29. Hallam, S., Gribben, J.G., *Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia: Timing and Expectations*, *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, Sep 1, 9:S186-S193.
30. Dreger, P., Döhner, I., Ritgen, et al., *Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial*, *Blood*, 2010, 116(14):2438-47.
31. Molica, S., *Immunomodulatory drugs in chronic lymphocytic leukemia: a new treatment paradigm*, *Leuk Lymphoma*, 2007, May, 48(5):866-9.
32. Knauf, W., *Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia*, *Expert Rev. Anticancer Ther*, 2009, 9(2), 165–174.
33. Christian, B.A., Grever, M.R., Byrd, J.C., Lin, T.S., *Flavopiridol in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Concise Review*, *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, Sep 1, 9:S179-S185.
34. Jaglowski, S., Alinari, Lapalombella, R. et al., *The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia*, *Blood First Edition Paper*, prepublished online July 7, 2010; DOI 10.1182/blood-2010-04-001230.
35. Anderson, L.A., Landgren, O., Engels, E.A., *Common community acquired infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukaemia*, *Br J Haematol*, Sep 1 2009.
36. Sinisalo, M., Vilpo, J., Itala, M. et al., *Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia*, *Vaccine*, 2007, 26:82-87.
37. Coiffier, B., Lepage, S. et al., *Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study*, *Blood*, 2008, 111(3):1094-100.
38. Abou-Nassar, K., Brown, J.R., *Novel Agents for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia*, *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 2010, Dec, 8 (12), 886-895.
39. Del Giudice, I., Osuji, N. et al., *B-cell prolymphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia have distinctive geneexpression signatures*, *Leukemia*, 2009, 23, 2160–2167.
40. Goede, V., Hallek, M., *Optimal Pharmacotherapeutic Management of Chronic Lymphocytic Leukaemia: Considerations in the Elderly*, *Drugs & Aging*, 2011, 28 (3), 163-176.



41. O'Brien, S., Kay, N., *Maintenance Therapy for B-Chronic Lymphocytic Leukemia*, Clinical Advances in Hematology & Oncology, 2011, 9, 1, pp22-31.
42. Awan, F.T., Johnson, A.J., Lapalombella, R., Hu, W., Lucas, M., Fischer, B., Byrd, J.C., *Thalidomide and lenalidomide as new therapeutics for the treatment of chronic lymphocytic leukemia*, Leuk Lymphoma, 2010, Jan, 51(1):27-38.
43. Amrein, P.C., Attar, E.C. et al., *Phase II Study of Dasatinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*, Clin Cancer Res, 2011, Mar 14, [Epub ahead of print].
44. O'Brien, S., Ravandi, F. et al., *Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy*, Blood, 2008, 111(4):1816-9.
45. Young, J.A., *Epidemiology and management of infectious complications of contemporary management of chronic leukemias*, Infect Disord Drug Targets, 2011, Feb, 11(1):3-10.
46. Morrison, V., *Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches*, Best Practice & Research Clinical Haematology 23, 2010, 145–153.

# Algoritmo

