



# Guías Prácticas Clínicas

## PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2014



## **Declaración**

Este documento es una guía general para el manejo de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2014.

## **Conflicto de interés**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

## **Actualización periódica**

Nueva información científica disponible que se considere importante será actualizada en forma periódica, discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

## **Autores**

### **Versión 1**

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. Carmen Cao Pochintesta

Dra. Karina Peña Negrete

Dr. Jorge Gutiérrez Correa

Dr. Hernán Rojas Rojas

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Patricia Fardella, Dr. Jorge Alfaro, Dr. Claudio Flores, Dr. Pablo Ramírez, Dr. Sergio Portiño.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **ALCANCE DE LA GUÍA**

### **Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:**

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfática Crónica.
- La Leucemia Linfática Crónica se clasifica según CIE-10 (desde 1997), con el código C91.

### **Usuarios a los que está dirigida la guía:**

Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos.

Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.

Directivos de instituciones de salud.

## **OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Leucemia Linfática Crónica en mayores de 15 años".

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Leucemia Linfática Crónica, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con Leucemia Linfática Crónica.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **TABLA DE CONTENIDOS**

- 1.- INTRODUCCIÓN**
- 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**
- 3.- CLASIFICACIÓN**
- 4.- CLASIFICACION PRONÓSTICA**
- 5.- TRATAMIENTO**
- 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 7.- PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO**
- 8.- TOXICIDAD**
- 9.- SEGUIMIENTO**
- 10.- ALGORITMOS**
- 11.- BIBLIOGRAFIA**

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **1.- INTRODUCCIÓN**

### **Incidencia y mortalidad**

Constituye el 0.8% de todos los cánceres y el 25-30% de las leucemias del adulto. Es la leucemia más frecuente en el mundo occidental donde predomina la LLC tipo B, mientras en los países asiáticos es más frecuente la tipo T, esta última de peor pronóstico. La edad media al diagnóstico es 60 años, algo más prevalente en hombres que en mujeres.

- Casos nuevos: 15.680 (EEUU).
- Defunciones: 4.580 (EEUU).
- Según información del MINSAL (DEIS) en Chile entre 1999 y 2007, se diagnosticaron 170 a 188 LLC por año; 20 % eran menores de 15 años.
- La enfermedad es poco frecuente en jóvenes, la mayoría son mayores de 60 años.
- Tasas de supervivencia > 15 años: 70 % (1995-2001).

La LLC es un trastorno de linfocitos maduros, pero inmunológicamente inmaduros, que se manifiesta por la proliferación progresiva de un clon anómalo en la sangre, médula ósea, bazo y tejido linfático.

El recuento de linfocitos en la sangre es  $\geq 5.000/\text{mm}^3$ , con un inmunofenotipo característico *monoclonal* (células B: CD79b+, CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, kappa o lambda). Se observa un exceso clonal de expresión débil de cadenas Kappa o Lambda en la membrana de los Linfocitos B que es diagnóstica: *Kappa: Lambda > 6:1* o *Lambda: Kappa: > 2:1*.

Por técnicas de citometría de flujo y biología molecular se pueden detectar células similares a las monoclonales LLC-B en la sangre periférica: linfocitosis monoclonal de células B (LMB) en 3% de los > 40 años y en 6% de los > 60 años, que no constituyen una LLC y se deben considerar como pseudoenfermedad.

Tiene un curso muy variable con sobrevida de meses a décadas. A pesar que los tratamientos actuales inducen una remisión prolongada, la recaída es inevitable, es así como la LLC sigue siendo incurable. No es prevenible y el diagnóstico precoz no cambia el pronóstico. La identificación de marcadores moleculares y celulares podría predecir la progresión de enfermedad. El perfil mutacional de los genes de inmunoglobulina (Ig) y ciertas anomalías citogenéticas son factores pronósticos.

Cerca del 1% de las LLC expresan marcadores de células T (CD4 y CD7) y tienen reordenamientos clonales de los genes receptores de células T. En ellos las lesiones de la piel son más frecuentes y la mediana de sobrevida más corta (13 meses), con respuestas mínimas a quimioterapia.

La mediana de sobrevida oscila entre 8 a 12 años. El tratamiento debe ser personalizado y basarse en el comportamiento clínico de la enfermedad.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



**Curso clínico:** evoluciona en algunos casos y en un plazo muy variable desde una linfocitosis poco activa sin otra alteración evidente, a un estado que presenta aumento generalizado de adenopatías, tendencia a la pancitopenia, con hemorragia e infección como causa principal de muerte.

Alteraciones inmunológicas, incluyendo anemia hemolítica Coombs (+), trombocitopenia inmune e hipogamaglobulinemia pueden complicar el manejo de la LLC.

**Diagnóstico diferencial:** Es fundamental la determinación de los marcadores celulares de superficie, para diferenciar de otros cuadros que evolucionan con linfocitosis.

## **2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la leucemia linfática crónica**

	<b>Actualización de NCI del WILLC<sup>a</sup> –2008</b>
Linfocitos en sangre periférica ( $\times 10^9/l$ )	$>5^b$
Morfología	Linfocitos pequeños y maduros sin nucléolos visibles. Sombras nucleares características.
Inmunofenotipo	- Más de un marcador de célula B (CD19, CD20 o CD23) y positividad de CD5, CD20 y CD79b de intensidad baja en comparación con linfocitos B normales - Expresión monoclonal de cadenas $\kappa$ o $\lambda$ - Inmunoglobulinas de superficie de baja intensidad
Células atípicas en sangre periférica	$<55\%$ o $<15 \times 10^9/l$
Duración de la linfocitosis	No especificada, pero debe ser crónica
Linfocitos en médula ósea (%)	No se requiere el estudio de la médula ósea <sup>c</sup>

NCI: National Cancer Institute

LLC: leucemia linfática crónica.

a Workshop Internacional de LLC.

b Una cifra menor en ausencia de citopenias, organomegalias o síntomas relacionados con la LLC, define la entidad reconocida como linfocitosis B monoclonal persistente.

c A pesar de esto, el patrón de infiltración medular es útil para el pronóstico. El estudio medular puede aclarar la causa de las citopenias asociadas.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)**

**Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



### **3.- CLASIFICACIÓN**

El International Workshop de CLL recomienda la integración de la clasificación Rai y Binet de la siguiente manera: A(0), A(I), A(II); B(I), B(II); y C(III), C(IV).

#### **Estadio RAI**

- 0** Linfocitosis absoluta (más de 15.000/mm<sup>3</sup>) sin: adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia o trombocitopenia.
- I** Linfocitosis absoluta con adenopatías, sin: hepatoesplenomegalia, anemia o trombocitopenia.
- II** Linfocitosis absoluta ya sea con hepatomegalia o esplenomegalia, con linfadenopatías o sin éstas.
- III** Linfocitosis absoluta y anemia (Hb < 11 g/dL) con linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia o sin éstas.
- IV** Linfocitosis absoluta y trombocitopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>) con linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia o sin éstas.

#### **Estadio BINET**

- A** Ausencia de anemia o trombocitopenia y menos de tres áreas de compromiso linfoide (correspondencia con estadios Rai 0, I, y II).
- B** Ausencia de anemia o trombocitopenia con más de tres áreas de compromiso linfoide (correspondencia con estadios Rai I y II).
- C** Anemia o trombocitopenia independientemente del número de áreas con aumento de volumen linfoide (correspondencia con estadios Rai III y IV).



#### 4.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

- **Mutación de gen de la cadena pesada**, región variable de la inmunoglobulina (IgV<sub>H</sub>). Mutado mediana de sobrevida >20 a 25 años. No mutado mediana de sobrevida de 8 a 10 años.
- **ZAP-70**. propuesta como sustituta del estado mutacional. La positividad al ZAP-70, en pacientes no tratados y que son asintomáticos (>30%) se relaciona con sobrevida más desfavorable (6–10 años). Un ZAP-70 negativo se relaciona con mediana de sobrevida > de 15 años.
- **Anomalías cromosómicas (por FISH)**.
  - El 13q- es favorable (mediana de SG de 17 años).
  - La trisomía 12 y 11q- : pronóstico intermedio (mediana SG 9 a 11 años).
  - Del 11 q: relacionado gen ATM: pronóstico adverso.
  - 17p relacionado con la mutación del gen p53 y con tasas de respuestas precarias y cortas con las terapias habituales. Pacientes con del (17p) y del(11p) podrían considerarse para trasplante alogénico.

La asociación de 11q- o 17p- (mal pronóstico) y ZAP-70 negativo (mejor pronóstico), dio como resultado un pronóstico más precario.

- **Inmunofenotipo CD38**. La positividad CD38 (>30%) se correlaciona con un pronóstico desfavorable, pero existe una tasa de 30% de falsos positivos y un de 50% de falsos negativos donde se utiliza el estado mutacional IgV<sub>H</sub> como método de referencia para el pronóstico.
- **Otros factores pronósticos:**
  - Estadio (III-IV)
  - Período de duplicación linfocítica: duplicar el recuento de glóbulos blancos en un año implica un pronóstico desfavorable.
  - β2 microglobulina elevada implica un pronóstico desfavorable.

Cerca de 10% de los pacientes con LLC desarrolla síndrome de Richter; transformación a un linfoma agresivo y en raras ocasiones leucemia prolinfocítica con un pronóstico sombrío.

<b>Factor pronóstico</b>	<b>Bueno</b>	<b>Malo</b>
Anomalías cromosómicas	Normal, 13q-, 12+	11q-, 17p-
Mutación IgV H	Mutado	No mutado
CD 38	<30%	>30%
ZAP- 70	< 20%	> 20%
Sobreexpresión de Lipoproteína lipasa	Baja	Alta

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **5.- TRATAMIENTO**

**Objetivos: mejorar calidad de vida intra tratamiento y post tratamiento.**

### **CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO**

#### ***LLC activa: sintomática o en progresión (Un criterio mínimo)***

1. Falla medular progresiva: anemia y/o trombocitopenia.
2. Esplenomegalia progresiva, masiva o sintomática: > de 7 cm BRC izquierdo.
3. Adenopatías progresivas, sintomáticas, enfermedad Bulky: 10 cm de diámetro.
4. Linfocitosis en aumento: > de 50% en 60 días o duplicación en 6 meses.
5. Anemia autoinmune y/o trombocitopenia autoinmune refractarias a tratamiento con corticoides u otro tratamiento estándar.
6. Síntomas constitucionales: Pérdida de peso > al 10 % en 6 meses; ECOG  $\geq$  2; fatigabilidad fácil; fiebre  $\geq$  38° C durante 2 o más semanas sin infección concomitante; sudoración nocturna.

### **Evaluación completa pretratamiento**

#### **Diagnóstico**

- Hemograma, fórmula leucocitaria.
- Inmunofenotipo en Sangre Periférica, panel debe incluir siempre CD38.

#### **Anamnesis y examen físico**

- Comorbilidades.
- ECOG.
- Medición de adenopatías y organomegalias.

#### **Otros**

- Aspirado/Biopsia de Médula ósea (opcional).
- $\beta$ 2 microglobulina.
- Perfil Bioquímico.
- Electroforesis de proteínas y cuantificación de Inmunoglobulinas.
- Anticuerpos anti: VIH, Hepatitis, CMV, EVB.
- Test de Coombs.
- Ferremia.

#### **Imágenes**

- Tomografía axial computada (cuello, tórax, abdomen y pelvis).
- PET/SCAN (opcional).

**Estudios citogenéticos y moleculares:** Se sugieren para evaluar pronóstico.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **CONDUCTAS TERAPÉUTICAS**

- observación
- tratamiento de complicaciones infecciosas, hemorrágicas o inmunológicas
- esteroides
- fármacos alquilantes
- análogos de la purina
- quimioterapia combinada
- manejo síndrome de lisis tumoral
- anticuerpos monoclonales
- trasplante (en protocolos)

**Tratamiento conservador** en pacientes asintomáticos (observación periódica).

**Complicaciones infecciosas** en la enfermedad avanzada son en parte consecuencia de la **hipogammaglobulinemia** y de la incapacidad de montar una defensa humoral contra infecciones bacterianas o virales. El herpes zoster es frecuente, al igual que infecciones por *Pneumocystis carinii* y *Cándida albicans*. El diagnóstico y tratamiento precoz son importantes en la sobrevida a largo plazo. Un estudio aleatorizado de uso de inmunoglobulina intravenosa (400 mg/kg cada tres semanas por un año) en pacientes con hipogammaglobulinemia redujo significativamente las infecciones bacterianas y produjo un retraso significativo en el comienzo de la primera infección, pero sin efecto en la sobrevida.

La administración rutinaria crónica de inmunoglobulina intravenosa es costosa y el beneficio a largo plazo (>1 año) no ha sido probado.

Uso eventual de vacuna antineumocócica.

**Transformación de LLC a un linfoma de células grandes difuso (síndrome de Richter)** tiene un pronóstico precario con una mediana de supervivencia menor de 1 año, aunque el 20% de los pacientes pueden vivir más de cinco años después de quimioterapia combinada intensiva. (ICE-ESHAP-CHOP, con o sin Rituximab).

**Anemia hemolítica autoinmune** o la **trombocitopenia autoinmune** se presentan en cualquier estadio de LLC. La terapia inicial es corticoesteroides con o sin alquilantes, ya que Fludarabina puede empeorar anemia hemolítica.

Se recomienda uso de corticosteroides antes de usar quimioterapia mielosupresora, ya que puede ser difícil transfundir en estos pacientes.

Otras terapias: gamaglobulina en dosis altas, rituximab, ciclosporina y azatioprina.

**Síndrome de lisis tumoral** complicación poco común frecuente en enfermedad masiva.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA

### Definición de respuesta (según IWCLL' 08 – Hallek et al, 2008)

Parámetro	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Enfermedad Progresiva
<b>GRUPO A</b>			
Adenopatías**	Ninguna > 1.5 cm	↓ 50%	↑ 50%
Hepatomegalia	No	↓ 50%	↑ 50%
Esplenomegalia	No	↓ 50%	↑ 50%
Linfocitos (SP)	< 4 x 10 <sup>9</sup> /L	↓ 50% del basal	↑ 50% del basal
Médula	Normocelular < 30% linfocitos Sin nódulos linfoides B Hipocelular: RCi*	Reducción 50% de infiltración medular o nódulos linfoides B	
<b>GRUPO B</b>			
Plaquetas	>100 x 10 <sup>9</sup> /L	>100x 10 <sup>9</sup> /L o ↑ 50% basal	↓ 50% del basal
Hemoglobina	>11 g/dl	>11 g/dl o ↑ 50% basal	↓ ≥ 2 g/dl desde basal
Neutrófilos	>1.5 x 10 <sup>9</sup> /L	>1.5 x 10 <sup>9</sup> /L o > 50% mejoría desde basal	

RC: Remisión completa, todos los criterios sin síntomas relacionados a LLC

RP: Respuesta parcial, al menos **2** criterios del grupo **A** y **1** criterio del grupo **B**

RPn: RC con presencia de **nódulos** linfoides B

EP: Enfermedad progresiva, al menos 1 criterio del grupo A ó B

\*RCi: RC incompleta, todos los criterios de RC pero persistencia de anemia, trombocitopenia o neutropenia relacionada a toxicidad por drogas

\*\* Por examen físico, no por TAC

EE: Enfermedad estable (SD), o alcanzan RC o RP sin criterios de enfermedad progresiva

ERM: Enfermedad Residual Mínima, si es detectable predice recaída, sobrevida y SLP más cortas. **ERM < de 10<sup>-4</sup>** (CLL8) se correlaciona con SLP más prolongada, en pacientes tratados con FCR y alemtuzumab como consolidación. Tiene impacto en pronóstico.

Evaluación de Remisión completa (RC): a los 3 meses de finalizar tratamiento

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)



## 7.- PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEAS DE TRATAMIENTO

### PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

- **Grupo clínico Binet A (Rai 0 - I - II), Binet B (Rai I o II) no progresivos, asintomáticos**

Controlar cada 3 meses.

Un recuento linfocitario elevado no es indicación de iniciar terapia.

La supervivencia es excelente sin terapia. (Delgado et al, 2009; Gribben et al, 2010).

El tratamiento debe ser diferido hasta la aparición de síntomas. El inicio de terapia no mejora el pronóstico (**nivel de evidencia 1iiA del NCI**).

Distribución por edad: 25 % < de 65 años; 31 % de 65-74 años; 44 % > de 75 años.

En pacientes **sintomáticos con intención de tratar** considerar: Estado general (ECOG), comorbilidades y presencia o ausencia de mutaciones: p53/del17p, independiente de la edad.

- **Grupo clínico Binet A (Rai I o II), progresivo, sintomáticos: (< 75 años)**

<b>Clorambucilo</b>	0,5 mg/kg por 5 días	30' a 60' previo a comidas	cada 21 a 30 días
---------------------	----------------------	----------------------------	-------------------

El Clorambucilo en estos pacientes es poco tóxico.

Suspender tratamiento cuando la condición que provocó su inicio es controlada.

Protección renal con Alopurinol 300 mg/día oral por 20 días.

Sólo en complicaciones autoinmunes usar Prednisona 0.5-1 mg/ kg, oral por 5 días.

El tratamiento reduce tamaño de las adenopatías, bazo e hígado y disminuye el recuento linfocitario.

Tiempo aproximado de tratamiento: 12 a 24 meses.

- **Grupo clínico Binet B (Rai I o II) progresivo y Binet C (Rai III y IV) \***  
**Estándar de tratamiento en < de 70 años: R – FC** (por 6 ciclos, cada 28 días)

Rituximab**	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 0
Fludarabina	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Días 1º al 3º
	25 a 40 mg/m <sup>2</sup>	v.o.	Días 1º al 3º
Ciclofosfamida	200 a 250 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Días 1º al 3º
	175 – 250 mg/m <sup>2</sup>	v.o.	Días 1º al 3º

\*\* Rituximab: 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1º de los ciclos 2- 6

Este esquema mostró superioridad en términos de RC, SLP y SG en un estudio randomizado (CLL8) del grupo alemán GCLLSG, Hallek et al, 2009. Estado general favorable sin comorbilidades y del (17)p-, mediana de seguimiento de 37.7 meses.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



Fludarabina está contraindicada en presencia de anemia hemolítica autoinmune.

Esquema	% RC	% RP	% RG	Mediana SLP (m)	% SG (3 años)
FC	21.8	66.6	88	32.8	82.5
RFC	44.1	51	95	51.8	87.5
	(P< 0.01)		(P < 0.01)	(p<0.01)	(p=0.02)

\*Considerar **Grupo clínico Binet A (Rai I ó II)**, con factores de mal pronóstico: del(17)p-, ZAP70+,CD38+.

La rama R-FC presentó más episodios de neutropenia sin mayor tasa de infecciones. Factores de riesgo predictivos de falla de tratamiento fueron del(17)p- y  $\beta 2$  microglobulina elevada.

Si se produce mielosupresión importante emplear otras alternativas: CHOP – COP, con o sin Rituximab.

- **Grupo clínico Binet C (Rai III y IV)** con esplenomegalia mínima o sin adenopatías, con hiperesplenismo:  
**Alternativa de tratamiento en < de 70 años: R – B** (por 6 ciclos, cada 28 días)

Rituximab**	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 1º
Bendamustina	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Días 1º y 2º

\*\* Rituximab: 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1º de los ciclos 2- 6

Estudio fase II del grupo alemán (Fischer et al, 2009) Mediana de seguimiento: 15.4 meses.

117 pacientes no tratados, sintomáticos, grupos Binet B y C, sin enfermedad progresiva. Después de 18 meses persistían en RC y SLP no alcanzada. Mortalidad relacionada al tratamiento 2.6 %. Infecciones severas: 5 %. Favorable en presencia de trisomía 12 y del(11q) (RG:89,5% y 90.5% resp.); del(17)p+ menos favorable (RG: 42%).

Esquema	% RC	%RP	% RG	SLP (m)	% SG
RB	32.7	58.1	90.8	No alcanzada	85 (15.4 m)
RFC	44.1	51	95	51.8	87.5 (3 años)

Recomendado en NCCN 2011. Aprobado en 1ª línea en algunos países europeos.



## SEGUNDA LÍNEA:

El estadio clínico, factores pronósticos, número de esquemas de QT previos y el tiempo desde el último tratamiento a la recaída, tienen relación con la respuesta al tratamiento de 2ª línea.

### - Alquilantes

- Retratarse con Clorambucilo tiene respuestas menos duraderas. Si hay recaída post Fludarabina la respuesta global con Clorambucilo es menor a 8%. Alternativa paliativa.
- Esquemas de QT combinada como: COP o CHOP asociados o no a Rituximab.

### - Análogos de las purinas

- Fludarabina oral en falla a Clorambucilo; Respuesta Global 35% a 40%.
- Tratamiento previo con Fludarabina (**F**): retratar con F produce respuestas poco duradera; SLP: 21 meses.
- Ciclofosfamida asociada a Fludarabina (**FC**) 38% de Sobrevida Global.

### - Altas dosis de metilprednisolona

- Dosis de hasta 1 g/m<sup>2</sup> x 5 días, cada 30 días: RG 77%. Indicado en pacientes con grandes adenopatías. Se puede asociar a Rituximab.

### -Anticuerpos monoclonales

El **alemtuzumab**: Anticuerpo monoclonal que ya no está disponible en el mercado.

El **ofatumomab**: Anticuerpo monoclonal humano anti-CD20. Un ensayo con 138 pacientes previamente tratados con fludarabina y alemtuzumab, mostró tasas de respuesta global cerca de 50% en pacientes resistentes a Fludarabina y terapia previa con Rituximab.

### -Otros agentes quimioterápicos

- **Bendamustina**: citotóxico con propiedades de alquilante y análogo de purina. Bendamustina y Rituximab han mostrado una tasa de respuesta de 70 a 90% en tratados y no tratados. En una comparación aleatorizada con clorambucilo en 319 pacientes previamente tratados, bendamustina mostró una mejor tasa de respuesta (68 vs. 31%,  $P < 0,0001$ ) y SSA (21,6 vs 8 meses) con mediana de seguimiento de 35 meses. El German CLL Study Group está comparando bendamustina más rituximab y R- **FC** como tratamiento de primera línea en LLC.
- **Lenalidomida**: inmunomodulador oral con tasas de respuesta sobre 50% en tratados y no tratados. Se recomiendan tratamientos prolongados, de dosis bajas y atención para evitar el síndrome de lisis tumoral. Permanece sin definir la terapia combinada y las toxicidades a largo plazo por el uso de lenalidomida (aumento de mielodisplasia).
- **2-clorodeoxiadenosina o pentostatina**: Ambas drogas presentan resultados comparables a los obtenidos con Fludarabina en 1ª línea. No se recomienda su uso como sustituto de Fludarabina en pacientes no tratados.

Trasplantes de células hematopoyéticas están bajo evaluación clínica. (Se discute en Guías de Trasplante)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)



## 8.- TOXICIDAD

### QUIMIOTERAPIA con R-FC o FC

#### **Toxicidad hematológica**

Neutropenia o trombocitopenia G. 3 – 4 (días +10 a +14 de inicio del ciclo): reducir dosis 25%.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) = < de  $1.0 \times 10^9/L$ : iniciar G-CSF y postergar QT una semana. En el ciclo siguiente reducir dosis un 25% y uso de G-CSF desde el día +5 hasta RAN =  $1.5 \times 10^9/L$ .

Si no hay recuperación hematológica (RAN > de  $1.0 \times 10^9/L$  o plaquetas >  $50 \times 10^9/L$ ) reducir dosis de QT al 50%. No volver a aumentar la dosis en los ciclos siguientes.

Si se administraron G-CSF se deberán indicar en los siguientes ciclos.

Si el tratamiento se posterga por dos semanas consecutivas considerar suspensión de QT.

#### **Toxicidad no hematológica**

##### **Renal:**

Si Clearance de Creatinina 30 a 60 mL/min: reducir Fludarabina al 50%.

Si Clearance de Creatinina < a 30 mL/min: suspender Fludarabina y reducir Ciclofosfamida al 50%.

## 9.- SEGUIMIENTO

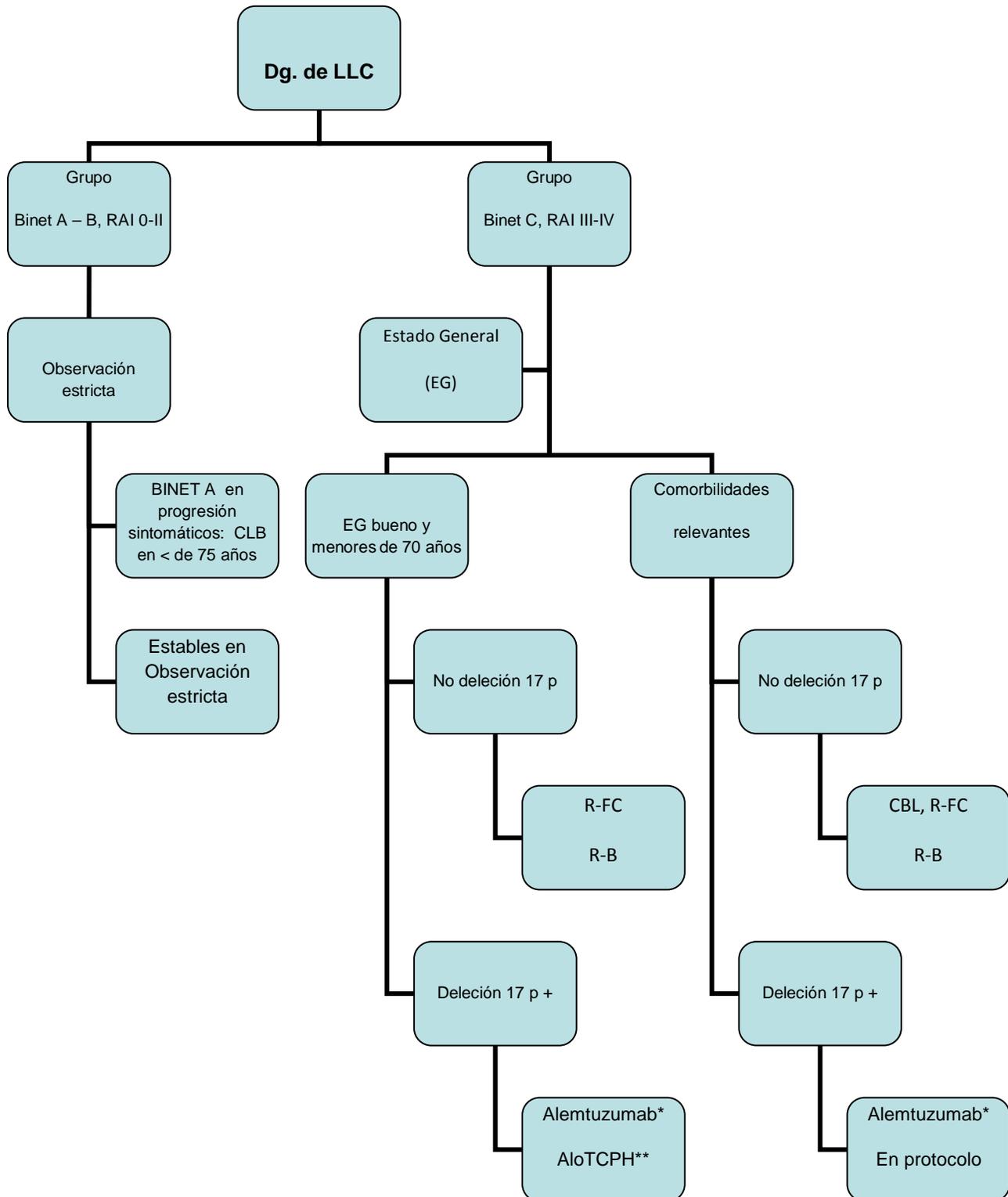
Durante el 1º año y a permanencia control cada cuatro meses con hemograma. Según necesidad control inmediato.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



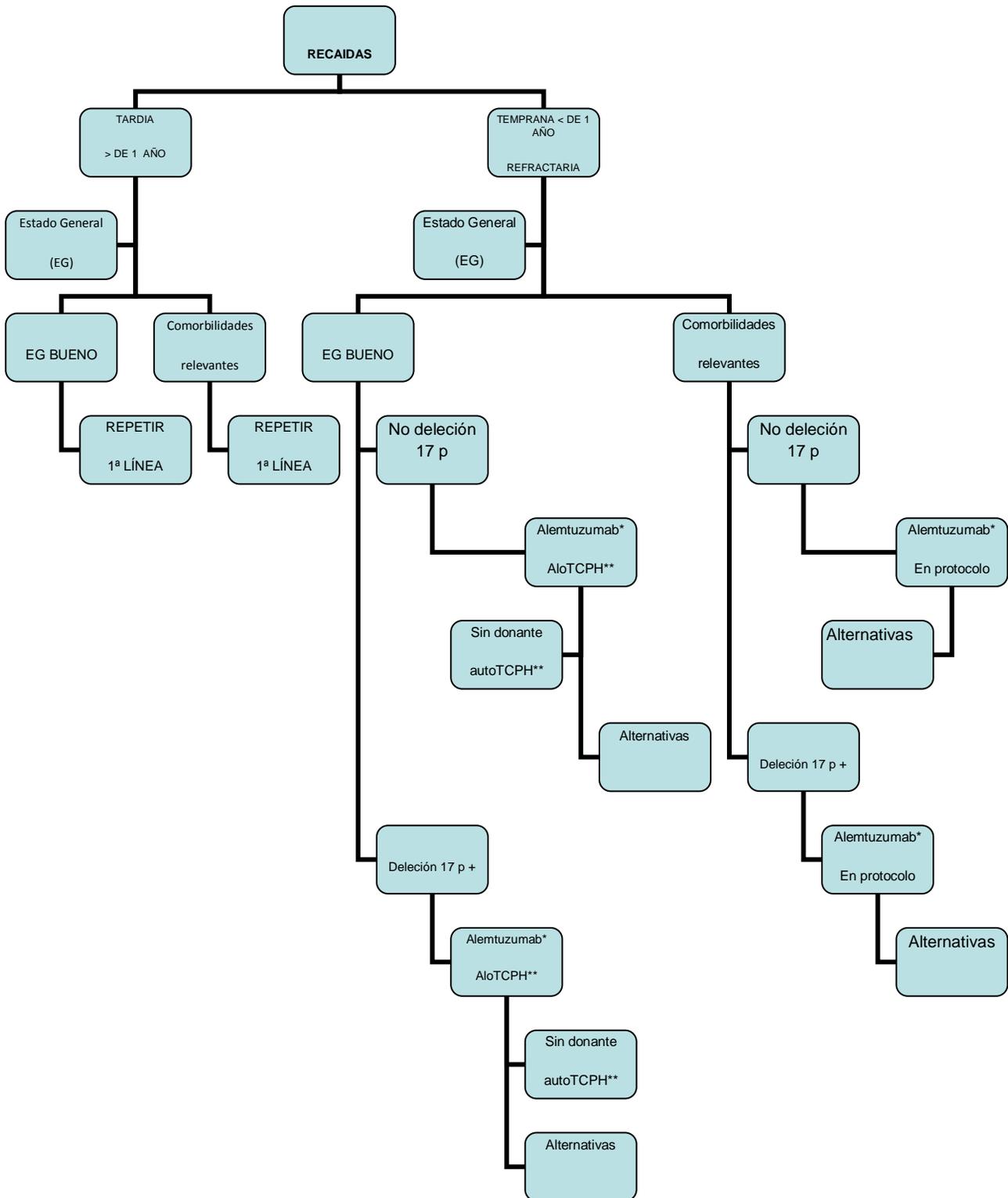
## PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO ALGORITMO



\* Uso de alemtuzumab en protocolos, \*\* Trasplantes (ver guía de trasplantes)



## LLC: RECAIDA/ REFRACTARIEDAD ALGORITMO



\* Uso de alemtuzumab en protocolos, \*\* Trasplantes (ver guía de trasplantes)



## 9.- BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Last accessed May 2, 2013.
2. Dighiero G, Hamblin TJ: Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 371 (9617): 1017-29, 2008.
3. 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* 111 (12): 5446-56, 2008.
4. Shanafelt TD, Kay NE, Jenkins G, et al.: B-cell count and survival: differentiating chronic lymphocytic leukemia from monoclonal B-cell lymphocytosis based on clinical outcome. *Blood* 113 (18): 4188-96, 2009.
5. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al.: Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 359 (6): 575-83, 2008.
6. Dighiero G: Monoclonal B-cell lymphocytosis--a frequent premalignant condition. *N Engl J Med* 359 (6): 638-40, 2008.
7. Fazi C, Scarfò L, Pecciarini L, et al.: General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood* 118 (25): 6618-25, 2011.
8. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, et al.: Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 27 (24): 3959-63, 2009.
9. Landgren O, Albitar M, Ma W, et al.: B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 360 (7): 659-67, 2009.
10. Ritgen M, Stilgenbauer S, von Neuhoff N, et al.: Graft-versus-leukemia activity may overcome therapeutic resistance of chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status: implications of minimal residual disease measurement with quantitative PCR. *Blood* 104 (8): 2600-2, 2004.
11. Moreno C, Villamor N, Colomer D, et al.: Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 23 (15): 3433-8, 2005.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



12. Khouri IF, Keating MJ, Saliba RM, et al.: Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. *Cytotherapy* 4 (3): 217-21, 2002.
13. Doney KC, Chauncey T, Appelbaum FR, et al.: Allogeneic related donor hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 29 (10): 817-23, 2002.
14. Pavletic SZ, Khouri IF, Haagensohn M, et al.: Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research. *J Clin Oncol* 23 (24): 5788-94, 2005.
15. Developments in the treatment of lymphoproliferative disorders: rising to the new challenges of CLL therapy. A report of a symposium presented during the 48th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 8, 2006, Orlando, Florida. *Clin Adv Hematol Oncol* 5 (3 Suppl 5): 1-14; quiz 15-6, 2007.
16. Binet JL, Caligaris-Cappio F, Catovsky D, et al.: Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 107 (3): 859-61, 2006.
17. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al.: ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 348 (18): 1764-75, 2003.
18. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al.: ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 363 (9403): 105-11, 2004.
19. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al.: Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol* 25 (7): 799-804, 2007.
20. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst* 91 (10): 861-8, 1999.
21. Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, et al.: Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood* 117 (6): 1817-21, 2011. Montserrat E, Moreno C, Esteve J, et al.: How I treat refractory CLL. *Blood* 107 (4): 1276-83, 2006.
22. Rai KR, Peterson, Frederick R, Appelbaum BL, Appelbaum FR, et al.: Long-term survival analysis of the North American Intergroup Study C9011 comparing fludarabine (F) and chlorambucil (C) in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). [Abstract] *Blood* 114 (22): A-536, 2009.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



23. 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* 376 (9747): 1164-74, 2010.
24. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al.: Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343 (24): 1750-7, 2000.
25. Böttcher 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. *J Clin Oncol* 30 (9): 980-8, 2012.
26. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al.: Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 22 (11): 2048-53, 2008.
27. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al.: Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 28 (10): 1749-55, 2010.
28. Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, et al.: Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 118 (19): 5126-9, 2011.
29. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al.: Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 338 (21): 1506-14, 1998.
30. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al.: Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 19 (16): 3611-21, 2001.
31. Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al.: Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood* 108 (2): 473-9, 2006.
32. Robak T, Bloński JZ, Kasznicki M, et al.: Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 96 (8): 2723-9, 2000.