



# **Guías Prácticas Clínicas**

## **PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA**

**Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017**

**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)



## **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 Junio 2017.

## **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 2**

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

Dra. Carmen Cao Pochintesta

Dra. Karina Peña Negrete

Dra. Macarena Roa Salinas

Dr. Hernán Rojas Romero

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Patricia Fardella Bello, Dra. María de los Angeles Rodríguez Siclari y Dra. Mónica Torrens.

**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.- DIAGNÓSTICO**
- 3.- ETAPIFICACIÓN**
- 4.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA**
- 5.- TRATAMIENTO**
- 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 7.- PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO**
- 8.- TOXICIDAD**
- 9.- SEGUIMIENTO**
- 10.- ALGORITMOS**
- 11.- BIBLIOGRAFÍA**



## 1.- INTRODUCCIÓN

### Incidencia y mortalidad (1)(2)(3)

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 que en los países asiáticos es más frecuente la tipo T: esta última de peor pronóstico. (1:10.000 casos)

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. Tasas esperadas desde 2010 en adelante 400 a 500 casos año país, que aún no se ha publicado.
- 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+d, CD5+, CD23+, CD160+, CD200+, kappa+ o lambda+). Se observa un exceso clonal de expresión débil de cadenas Kappa ó Lambda en la membrana de los Linfocitos B que es diagnóstica: *Kappa: Lambda > 6:1 ó Lambda: Kappa: > 2:1*. (4)

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, sino una forma precursora: definida por linfocitosis B monoclonal  $< 5000/\text{mm}^3$ ; linfonodos  $< n 1.5 \text{ cm}$ ; ausencia de anemia ó trombocitopenia, acorde a los nuevos criterios de la WHO 2016.

La progresión a LLC ocurre en 1% –2% de las LMB por año.

Cuando el compromiso es principalmente nodal en ausencia de linfocitos, recibe el nombre de: Linfoma linfocítico de células pequeñas. El diagnóstico se basa en la presencia de ganglios  $>1.5 \text{ cm}$ , pero con un número de linfocitos B clonales circulantes  $< 5000/\text{mm}^3$ .

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 supervivencia es más corta (13 meses), con respuestas mínimas a quimioterapia.(5)

Su curso clínico es muy variable con supervivencia de meses a décadas. A pesar de que los tratamientos actuales inducen una remisión prolongada, la recaída es inevitable. **La LLC sigue siendo incurable.** No es prevenible y el diagnóstico precoz no cambia el pronóstico. La identificación de marcadores moleculares y celulares puede predecir la progresión de enfermedad. El perfil mutacional de los genes de inmunoglobulina (Ig) y ciertas anomalías citogenéticas son factores pronósticos.(6)(7)

La mediana de supervivencia 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.- DIAGNOSTICO

El diagnóstico de LLC debe ser sospechado en un paciente con linfocitosis absoluta, y debe ser confirmado por inmunofenotipo. (Tabla1).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la leucemia linfática crónica (9)(16)**

	Clasificación WHO 2016 <sup>a</sup>
Linfocitos en sangre periférica ( $\times 10^9/l$ )	$>5$ <sup>b</sup>
Morfología	Linfocitos pequeños y maduros sin nucléolos visibles. Sombras nucleares características.
Inmunofenotipo	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Más de un marcador de célula B (CD19, CD20 o CD23) y positividad de CD5, CD20, CD79b, de intensidad baja en comparación con linfocitos B normales, CD160 y CD200</li><li>✓ Expresión monoclonal de cadenas <math>\kappa</math> o <math>\lambda</math></li><li>✓ Inmunoglobulinas de superficie de baja intensidad</li></ul>
Células atípicas en sangre periférica Prolinfocitos	$<55\%$ o $<15 \times 10^9/l$
Duración de la linfocitosis	$>$ de 3 meses
Linfocitos en médula ósea (%)	$> 40\%$ , pero el estudio en médula ósea no es imprescindible <sup>c</sup>

NCI: National Cancer Institute LLC: leucemia linfática crónica.; <sup>a</sup> Workshop Internacional de LLC.

<sup>b</sup> Una cifra menor en ausencia de citopenias, organomegalias ó síntomas relacionados con la LLC, define la entidad reconocida como linfocitosis B monoclonal persistente; <sup>c</sup> 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.

### **Evaluación completa pretratamiento**

- ✓ Hemograma, fórmula leucocitaria.
- ✓ Inmunofenotipo en Sangre Periférica, panel debe incluir siempre CD38.
- ✓ Comorbilidades.
- ✓ ECOG.
- ✓ Medición de adenopatías y organomegalias.
- ✓ Aspirado/Biopsia de Médula ósea (opcional).
- ✓  $\beta 2$  microglobulina.
- ✓ Perfil Bioquímico.

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)



- ✓ Electroforesis de proteínas y cuantificación de Inmunoglobulinas.
- ✓ Anticuerpos anti: VIH, Hepatitis, CMV, EVB.
- ✓ Test de Coombs directo.
- ✓ Ferremia.
- ✓ Tomografía axial computada (cuello, tórax, abdomen y pelvis). (21)
- ✓ PETSCAN (opcional).
- ✓ Estudios citogenéticos y moleculares (FISH para delección 17p).

### **3.- ETAPIFICACIÓN (8)**

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).

<b><u>Estadio</u></b>	<b><u>RAI</u></b>	<b><u>Supervivencia</u></b>
<b>0</b>	Linfocitosis absoluta (más de 15.000/mm <sup>3</sup> ) <b><u>sin</u></b> : adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia ó trombocitopenia.	<b>&gt; 10 años</b>
<b>I</b>	Linfocitosis absoluta con adenopatías, <b><u>sin</u></b> : hepatoesplenomegalia, anemia ó trombocitopenia.	<b>&gt; 8 años</b>
<b>II</b>	Linfocitosis absoluta ya sea <b><u>con</u></b> hepatomegalia ó esplenomegalia, con linfadenopatías ó <b><u>sin</u></b> éstas.	<b>&gt; 8 años</b>
<b>III</b>	Linfocitosis absoluta y anemia (Hb < 11 g/dL) <b><u>con</u></b> linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia ó <b><u>sin</u></b> éstas.	<b>6.5 años</b>
<b>IV</b>	Linfocitosis absoluta y trombocitopenia (< 100.000/mm <sup>3</sup> ) <b><u>con</u></b> linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia ó <b><u>sin</u></b> éstas.	<b>6.5 años</b>
<b><u>Estadio</u></b>	<b><u>BINET</u></b>	<b><u>Supervivencia</u></b>
<b>A</b>	Hb > 10 Plaquetas > 100.000/mm <sup>3</sup> y <b><u>menos de tres</u></b> áreas de compromiso linfoide (correspondencia con estadios Rai 0, I, y II).	<b>&gt; 10 años</b>
<b>B</b>	Hb > 10 Plaquetas > 100.000/mm <sup>3</sup> con <b><u>más de tres</u></b> áreas de compromiso linfoide (correspondencia con estadios Rai I y II).	<b>&gt; 8 años</b>
<b>C</b>	Hb < 10 y/ó Plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> , independientemente del número de áreas con aumento de volumen linfoide (correspondencia con estadios Rai III y IV).	<b>6.5 años</b>

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)

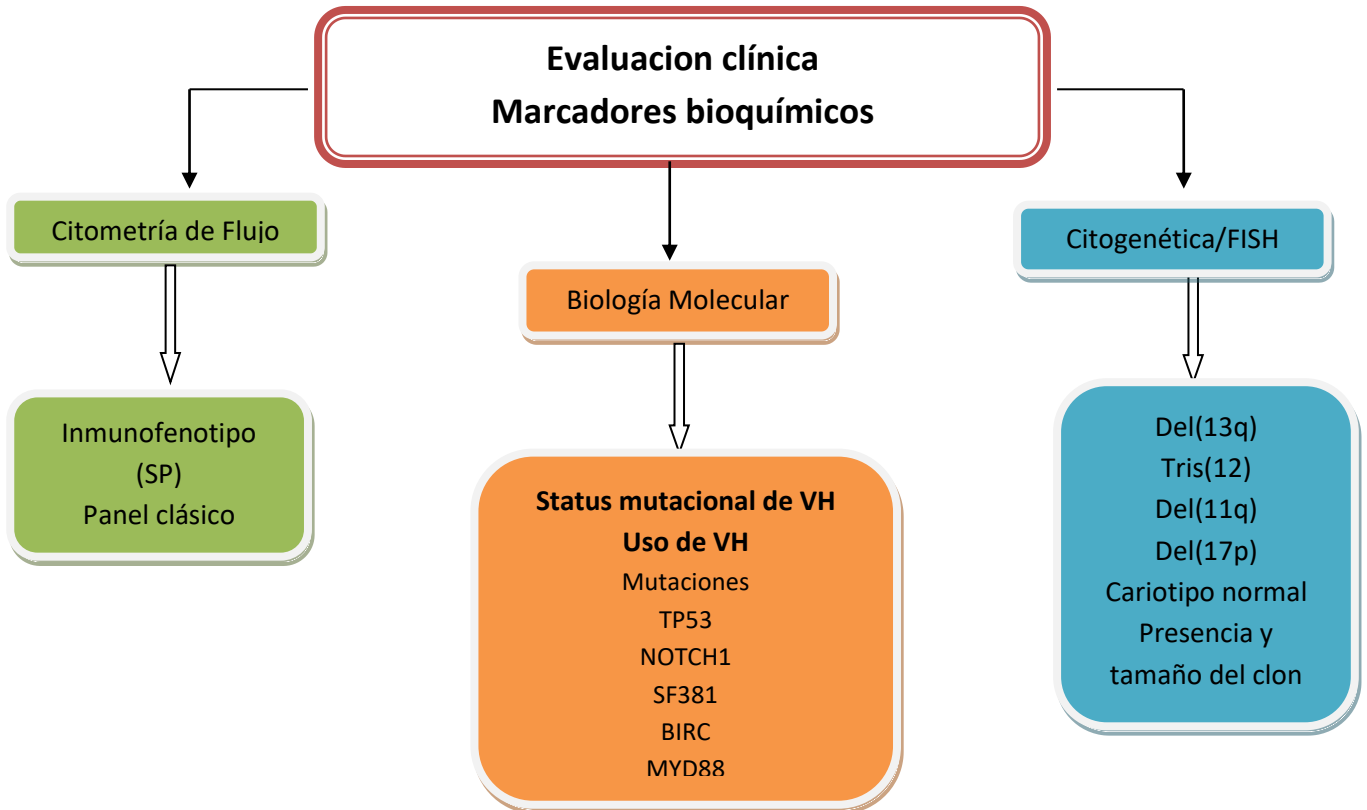


Los sistemas de etapificación contribuyen para poder predecir la mediana de supervivencia, permitiendo determinar la carga tumoral, que incide directamente en la elección del tratamiento.

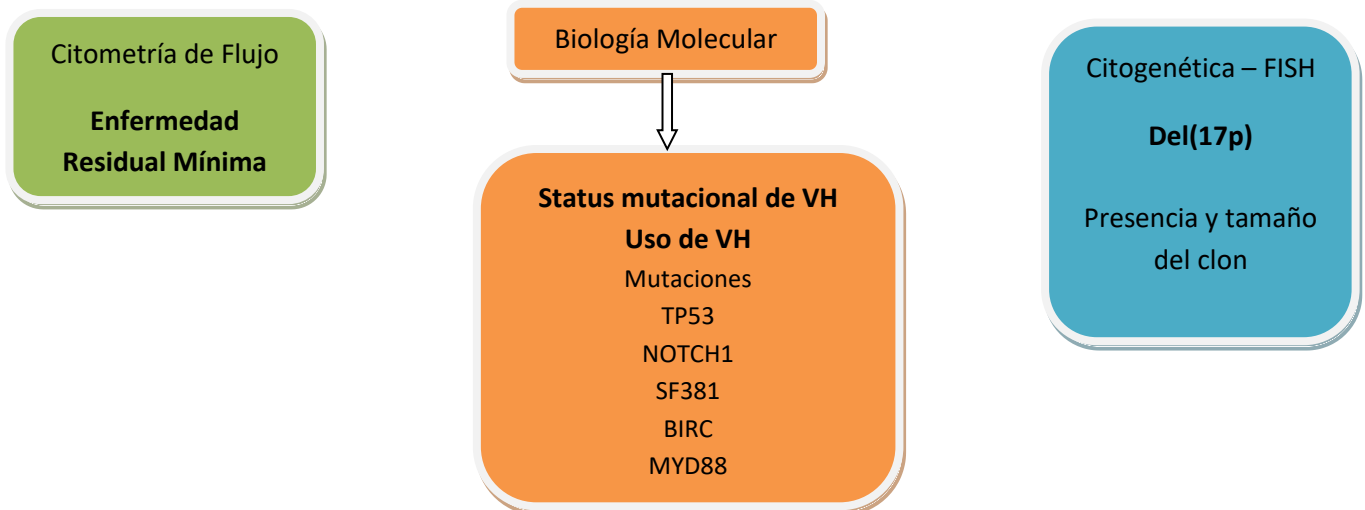
En la Tabla 2 se detallan factores predictivos y pronósticos que deben ser analizados en el contexto de la toma de decisiones clínicas terapéuticas.

Tabla 2.

## AL DIAGNÓSTICO



## PROGRESION/TRANSFORMACIÓN



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)





#### 4.- CLASIFICACIÓN PREDICTIVA Y PRONÓSTICA (17)(18)(19)

**Tabla 3. Factores predictivos desfavorables**

✓ Edad avanzada con comorbilidades	✓ Del 17 p(FISH)/Mutaciones de TP53
✓ Estadío avanzado al diagnóstico (III-IV)	✓ Del11q
✓ Patron difuso de infiltración medular	✓ IgVH mutado
✓ Sexo masculino	✓ Expresión elevada de ZAP70( $\geq 20\%$ )
✓ Niveles elevados de LDH	✓ Expresión elevada de CD38 ( $\geq 30\%$ )
✓ Niveles elevados de $\beta 2$ -microglobulina	✓ Mutaciones en NOTCH1 o SF3B1
	✓ Expresión alterada de micro-RNAs
	✓ Cariotipo complejo

- **Mutación de gen de la cadena pesada**, región variable de la inmunoglobulina (IgV<sub>H</sub>). Mutado mediana de supervivencia >20 a 25 años. No mutado mediana de supervivencia 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 supervivencia más desfavorable (6–10 años). Un ZAP-70 negativo se relaciona con mediana de supervivencia > 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.
- **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.

Cerca del 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.

#### 5.- TRATAMIENTO (20)

El inicio y la elección del tratamiento requiere de la evaluación de varios aspectos:

- **Objetivos**: mejorar calidad de vida intratratamiento y post tratamiento.
- **Clasificación de los tipos de pacientes**:

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)



<b>GO</b>	CIRS* $\leq$ 6 y Cl.Creatinina $\geq$ 70ml/min adecuados para Tratamiento estándar
<b>SLOW</b>	CIRS* $>$ 6 y Cl.Creatinina $<$ 70ml/min adecuados para Tratamiento con dosis reducida
<b>NO</b>	Comorbilidades severas y baja expectativa Tratamiento de soporte

\*Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

En resumen no todas las LLC requieren un tratamiento inmediato. Solo aquellas con criterios de LLC activa se benefician de inicio de tratamiento farmacológico. La conducta terapéutica va desde la observación hasta el tratamiento específico.

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

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

1. Falla medular progresiva: anemia y/ó trombocitopenia.
2. Esplenomegalia progresiva, masiva ó 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/ó 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 ó más semanas sin infección concomitante; sudoración nocturna.
7. Delección 17p+.

### **TRATAMIENTO DE SOPORTE**

#### **Tratamiento de complicaciones infecciosas, hemorrágicas e inmunológicas.**

- ❖ **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 ó virales. El **herpes zoster** es frecuente, al igual que infecciones por **Pneumocistis carinii**

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)



y *Cándida albicans*. El diagnóstico y tratamiento precoz son importantes en la supervivencia 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 supervivencia. 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*.

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

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

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

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

## 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA CLÁSICOS

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 ó nodulos 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	

## 7.- PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEAS DE TRATAMIENTO (22)(23)(24)(30)

### 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.

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)



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 B (Rai I ó II) progresivo y Binet C (Rai III y IV) \***  
**Estándar de tratamiento en < de 70 años (Buen estado general sin del17p):**  
**R – FC** (por 6 ciclos, cada 28 días)

<b>Rituximab**</b>	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 0
<b>Fludarabina</b>	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
<b>Ciclofosfamida</b>	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.

Fludarabina está contraindicada en presencia de anemia hemolítica autoinmune.

Esquema	% RC	% RP	% RG	Mediana SLP (m)	% SG (3 años)
<b>FC</b>	21.8	66.6	88	32.8	82.5
<b>RFC</b>	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 o II)**, con factores de mal pronóstico: del(17)p-, ZAP70+,CD38+.

La rama R-FC presento más episodios de neutropenia sin mayor tasa de infecciones. Factores de riesgo predictivos de falla de tratamiento fueron del(17)p- y β2 microglobulina elevada.

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

- **Grupo clínico Binet C (Rai III y IV)** con esplenomegalia mínima ó sin adenopatías, con hiperesplenismo:  
**Alternativa de tratamiento en < de 70 años con buen estado general sin del17p:**  
**R–Benda** (por 6 ciclos, cada 28 días)

**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)**



<b>Rituximab**</b>	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 1º
<b>Bendamustina</b>	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
<b>RB</b>	32.7	58.1	90.8	No alcanzada	85 (15.4 m)
<b>RFC</b>	44.1	51	95	51.8	87.5 (3 años)

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

- **Grupo clínico Binet B (Rai I o II) progresivo y Binet C (Rai III y IV) \***  
**Estándar de tratamiento en < de 70 años con comorbilidades importantes sin del17p :**

El tratamiento con clorambucilo más AntiCD20 es de elección en pacientes con comorbilidades.

**Clorambucilo-Obinutuzumab (por 6 ciclos cada 28 días) (39)**

<b>Obinutuzumab</b>	1000 mg	i.v.	<b>Inducción</b> Día 1º : 100 mg Día 2º : 900 mg Día 8º : 1000 mg Día 15º: 1000 mg  <b>Ciclos 2º al 6º : 1000 mg</b>
<b>Clorambucilo</b>	0,5 mg /kg	vo	Días 1º y 15º <b>ciclos 1º al 6º</b>

- En el estudio Fase III GCLLSG CLL11 , se aleatorizaron 781 pacientes con LLC sin tratamiento previo, con comorbilidades importantes ( CIRS score > 6 y /ó clearance creatinina 30-69 mL/min) a recibir monoterapia con: clorambucilo ; clorambucilo más rituximab; clorambucilo más obinutuzumab.(29)

**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)**



El tratamiento con obinutuzumab-clorambucilo, comparado con rituximab-clorambucilo, resultó en una mayor tasa de respuesta global (RG) = (78.4% [RC 20.7% -RP 57.7%] vs 65.1% [RC 7% - RP 58.1%], P= .001) y una mayor cantidad de pacientes con EMR negativa. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor (mediana SLP, 29.2 vs 15.4 meses; P , .001). La supervivencia global (SG) fue similar.

#### Clorambucilo - Rituximab (por 6 ciclos cada 28 días)

<b>Rituximab**</b>	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 1º
<b>Clorambucilo</b>	10 mg/m <sup>2</sup>	vo	Días 1º al 7º

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

Este esquema tiene demostrada eficacia. Hillmen et al. en un estudio Fase2 del NCI CLL208 . Mayor tasa de respuesta global (RG) 84%, con una RC 10%. Mediana de SLE 24 meses

- **Grupo clínico Binet B (Rai I ó II) progresivo y Binet C (Rai III y IV) \***  
**Estándar de tratamiento en < de 70 años con del 17 p :**

Pacientes con del(17p) ó mutación de TP53 con FCR tienen una evolución tórpida con peor pronóstico, dado que la vía que media la citotoxicidad facilitada a su vez por purinas está relacionada con la acción de TP53.

#### **Ibrutinib:** (33)(34)(35)

Se recomienda que los pacientes con del(17p) /mutación TP53 sean tratados con ibrutinib en primera línea. Es un inhibidor covalente e irreversible de la BTK, promueve la apoptosis de los linfocitos B, inhibe la adhesión uniéndose a otras células en el medio ambiente y a otros receptores en el microambiente; además es un modulador de la quimiotaxis favoreciendo la migración celular desde el tejido linfático hacia la sangre periférica. Su uso como monoterapia en un estudio de seguimiento a 3 años demostró altas tasas de respuesta (90%), incluso en pacientes refractarios ó resistentes a la quimioterapia. Actualmente es la **terapia de elección** en 1ª línea en pacientes con del 17p. (RESONATE, Byrd 2014)

La dosis 420 mg (3 cápsulas de 140mg ) v.o. diaria

<b>Ibrutinib</b>	420 mg	v.o.	Contínuo hasta toxicidad ó progresión
------------------	--------	------	---------------------------------------

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)



## 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

- Re-tratar 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 ó CHOP asociados ó no a Rituximab.

### Análogos de las purinas

- Fludarabina oral en falla a Clorambucilo; Respuesta Global 35% a 40%.
- Tratamiento previo con Fludarabina (**F**): re-tratar con F produce respuestas poco duradera; SLP: 21 meses.
- Ciclofosfamida asociada a Fludarabina (**FC**) 38% de Supervivencia 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 (15)(26)(27)(28)

- El **alemtuzumab**: Anticuerpo monoclonal que ya no está disponible en el mercado (sólo en protocolos clínicos).
- El **ofatumumab**: 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.
- El **obinutuzumab**: Anticuerpo monoclonal (GA101) anti-CD20 diseñado por glicoingeniería. Se une a la proteína CD20 de las células B neoplásicas en LLC. En el estudio CLL11 (más de 700 pacientes), fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado, con tres grupos, para investigar la seguridad y eficacia de obinutuzumab más quimioterapia (clorambucilo) y rituximab más quimioterapia (clorambucilo) en comparación con clorambucilo solo, el añadir GA101 redujo estadísticamente significativo el riesgo de progresión de la enfermedad ó muerte en un 86%.

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)



La mediana de SLP mejoró de 10,9 meses con quimioterapia sola a 23 meses con obinutuzumab más quimioterapia.

### Otros agentes quimioterápicos

- **Inhibidores de bcl-2: (venetoclax)** (39) (40) es un inhibidor de bcl-2 , molécula pequeña de uso por vía oral, que induce la apoptosis de células de LLC.  
En el primer estudio en humanos de pacientes con LLC, recurrente ó refractaria, logró una respuesta global del 77%.  
Como monoterapia está indicado para el tratamiento en **presencia** de deleción 17p ó mutación de TP53 en pacientes adultos, en los que no es adecuado o ha fracasado el tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de los linfocitos B.  
**Venetoclax** en monoterapia está también indicado para el tratamiento de la LLC en **ausencia** de deleción 17p/mutación de TP53 en pacientes adultos, en los que han fracasado tanto a la quimioinmunoterapia como un inhibidor de la vía del receptor de los linfocitos B.  
En un ensayo clínico de fase 2 de venetoclax en 107 pacientes con LLC tratada previamente, con deleción 17p, la tasa de respuesta global fue del 79%. En un segundo ensayo clínico de fase 2 de venetoclax en 64 pacientes con LLC que habían sido tratados previamente con ibrutinib o idelasilib y en los que estos tratamientos habían fracasado, la tasa de respuesta global fue del 64%.
- **Bendamustina:** (37) Fármaco 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 comparó bendamustina más rituximab y R- FC como tratamiento de primera línea en LLC.
- **Lenalidomida:** (38) Fármaco 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 ó pentostatina:** (31)(32) 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.

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)





- **Idelalisib:** (42) Es un medicamento oral, un inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110δ (PI 3-quinasas o PI3K) delta - esencial para la activación, proliferación y supervivencia de los linfocitos B. La señalización PI3K delta es hiperactiva en muchas leucemias de células B e impulsa la proliferación, supervivencia y movimiento del tejido linfoide. El idelalisib, al actuar sobre esta enzima y bloquear sus efectos, causa la muerte de las células leucémicas. Debido a complicaciones infecciosas graves el inhibidor de PI3K idelalisib combinado con rituximab sólo se recomienda para la terapia de primera línea en pacientes no adecuados para inhibidores de BTK, si se toma profilaxis antiinfecciosa y se siguen medidas para prevenir la infección. Los pacientes no aptos para el tratamiento con inhibidores de BCR pueden ser tratados con el inhibidor de bcl-2 venetoclax.

### **Radioterapia**

Inicialmente muy usada en el tratamiento de LLC para tratar grandes masas ó gran esplenomegalia con hiperesplenismo. Actualmente se utiliza excepcionalmente en ambas indicaciones cuando éstas no responden a la quimioterapia y combinada con quimioterapia en el Síndrome de Richter.

### **Esplenectomía**

Indicada en forma excepcional en pacientes con hiperesplenismo que no han respondido a la quimioterapia o anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmune, que no responde a corticoides.

### **Trasplante de Médula Ósea** (10)(11)(12)(13)(14)

#### **Trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TPH)**

Está bajo evaluación clínica.

La LLC es una enfermedad incurable con los tratamientos convencionales por lo que existe interés en esta enfermedad, especialmente en los pacientes jóvenes en explorar otros tratamientos con potencial curativo. Además con los avances recientes en la identificación de factores biológicos de riesgo que indican enfermedad agresiva (genes VH no mutados, Zap70, deleciones 11q y 17p) es posible identificar pacientes con muy mal pronóstico con tratamiento convencional que podrían beneficiarse de TPH.

El **TPH autólogo** tiene mortalidad del 11% con supervivencia a 3 años del 79% y recaída del 41% en el mismo período. No es curativo. El **TPH alogénico** tiene mortalidad del 40% con supervivencia a tres años de 55% y recaída del 25% en ese período. Podría haber efecto injerto versus leucemia. Últimamente el **TPH no mieloablato (minitransplante)**, que es menos tóxico en la etapa inicial, ha sido comunicado en LLC y es posible plantearlo en pacientes mayores de 55 años, ya que tiene una etapa breve de neutropenia y menos toxicidad de mucosas y vísceras.

**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 (26)**

#### **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%.

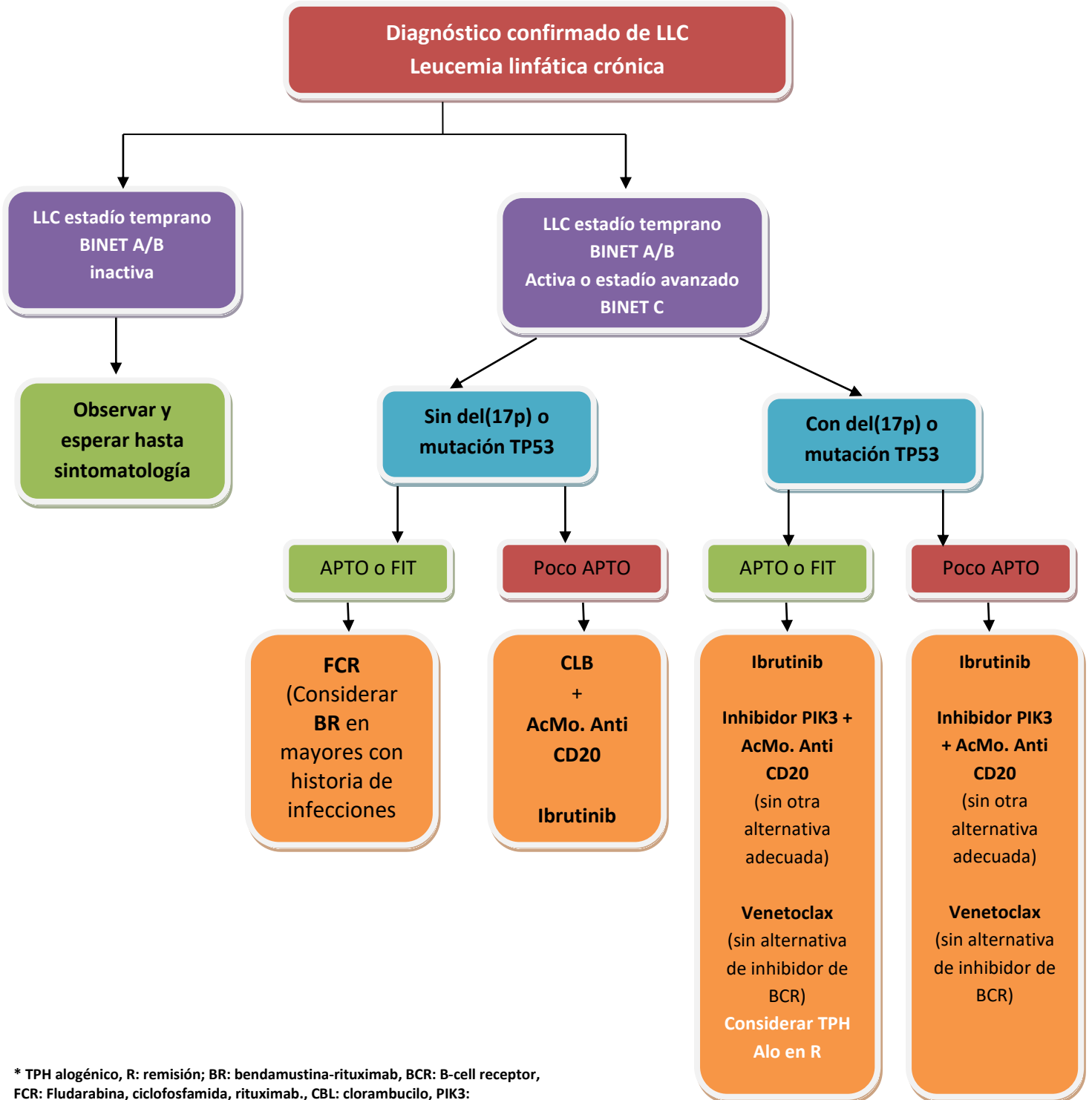
## **9.- SEGUIMIENTO (25)**

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



## 10.- ALGORITMOS (36)(43)(44)

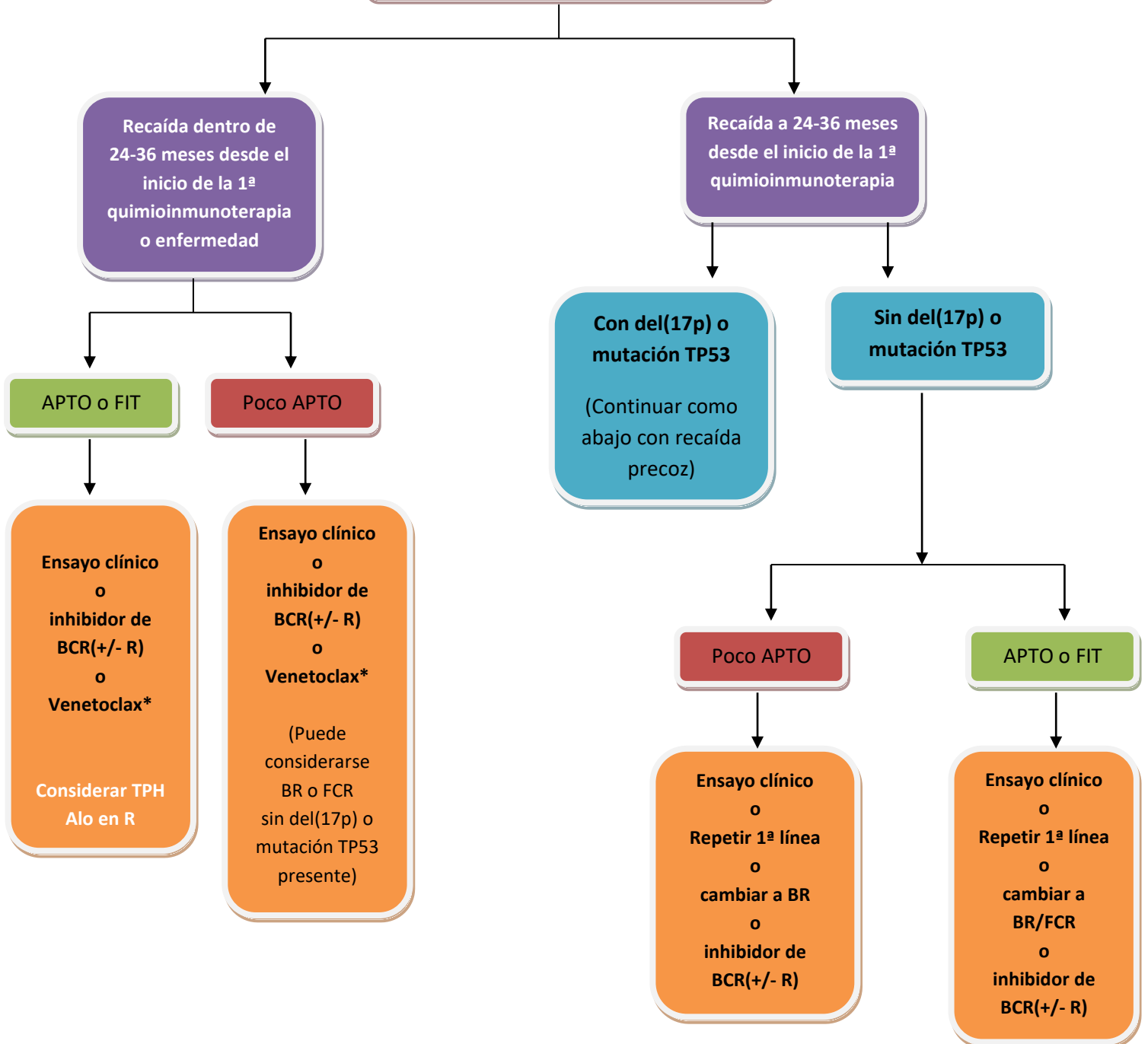
### PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (adaptado de Hallek M, ESMO 2017)



\* TPH alogénico, R: remisión; BR: bendamustina-rituximab, BCR: B-cell receptor, FCR: Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab., CBL: clorambucilo, PIK3: Fosfatidil/inositol kinaasa3, del17p/delección; TP53: mutación.



## LLC: RECAÍDA/ REFRACTARIEDAD



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)



## **11.- BIBLIOGRAFÍA**

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.
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, Haagenson 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.

**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)**



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.
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.

**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)**



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.
33. Byrd JC, O'Brien S, James DF. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*: 369(3):1278-1279, 2013.
34. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.*:15(1):48-58, 2014.
35. JC Byrd, JR Brown, S. O'Brien, JC Barrientos, NE Kay, NM Reddy, S Coutre, CS Tam, SP Mulligan, U Jaeger, S Devereux, PM Barr, RR Furman, Tj Kipps, F Cymbalista, C Pocock, P Thornton, F Caligaris-Cappio, T Robak, J Delgado, SJ Schuster, M Montillo, A Schuh, S de Vos, D Gill, A Bloor, C Dearden, C, Moreno, JJ Jones, AD Chu, M Fardis, J McGreivy, F Clow, DF James and P Hillmen, for the RESONATE investigators: Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 371;3 July 17, 2014.
36. Hallek, M : Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A Continuing Medical Education Series. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment.
37. German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial. *JCO* 2011 Sep 10;29(26):3559-66. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8061. Epub 2011 Aug 15.
38. German CLL Study Group: Lenalidomide Maintenance after Front Line Therapy Substantially Prolongs Progression Free Survival in High Risk CLL: Interim Results of a Phase 3 Study (CLL M1 study). Valentin Goede, M.D., Kirsten Fischer, M.D., Raymonde Busch, M.S., Anja Engelke, M.D., Barbara Eichhorst, M.D., Clemens M. Wendtner, M.D., Tatiana Chagorova, M.D., Javier de la Serna, M.D., Marie-Sarah Dilhuydy, M.D., Thomas Illmer, M.D., Stephen Opat, M.D., Carolyn J. Owen, M.D., Olga Samoylova, M.D., Karl-Anton Kreuzer, M.D., Stephan Stilgenbauer, M.D., Hartmut Döhner, M.D., Anton W. Langerak, Ph.D., Matthias Ritgen, M.D., Michael Kneba, M.D., Elina Asikanius, M.Sc., Kathryn Humphrey, B.Sc., Michael Wenger, M.D., and Michael Hallek, M.D. *N Engl J Med* 2014, March 20; 370:1101-1110. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.
39. Andrew W. Roberts, M.B., B.S., Ph.D., Matthew S. Davids, M.D., John M. Pagel, M.D., Ph.D., Brad S. Kahl, M.D., Soham D. Puvvada, M.D., John F. Gerecitano, M.D., Ph.D., Thomas J. Kipps, M.D., Ph.D., Mary Ann Anderson, M.B., B.S., Jennifer R. Brown, M.D., Ph.D., Lori Gressick, B.S., Shekman Wong, Ph.D., Martin Dunbar, Dr.P.H.Ming Zhu, Ph.D., Monali B. Desai, M.D., M.P.H., Elisa Cerri, M.D., Sari Heitner Enschede, M.D., Rod A. Humerickhouse, M.D., Ph.D., William G. Wierda, M.D., Ph.D., and John F. Seymour, M.B., B.S., Ph.D. - Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia – *NEJM* - December 6, 2015, at [NEJM.org](http://NEJM.org)
40. Seymour JF, et al. *Lancet Oncol.* 2017; Jan 12. pii:S1470-2045(17)30012-8. doi:10.1016/S1470-2045(17)30012-8. [Epub ahead of print]. VENETOCLAX PLUS RITUXIMAB IN RELAPSED OR REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A PHASE 1B STUDY.
41. Eichhorst B1, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi50-
42. Richard R. Furman, Jeff P. Sharman, Steven E. Coutre, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370:997-1007 March 13, 2014. Idelalisib (Zydelig®): restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo.

**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)**



43. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet* 2010; 376: 1164-1174.
44. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 311-322.

**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)**