

ICO-ICS

PRAXI

para el tratamiento de la leucemia linfática crónica

2ª edición mayo 2020



ICO-ICSPRAXIS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Título

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación de la leucemia linfática crónica.

Justificación y objetivos

En la actualidad se están produciendo cambios importantes en el campo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas, por lo que debemos asegurar el mejor empleo de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran desafío actual es la evaluación de las nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, es clave alcanzar un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por lo tanto, el desarrollo, implantación y evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida. En nuestro ámbito las denominamos ICO-ICSPraxis.

Los principales objetivos de esta ICO-ICSPraxis son:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar resultados de la ICO-ICSPraxis de la leucemia linfática crónica (LLC).
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los diferentes centros de esta red.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con LLC tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

Descripción de la entidad clínica objeto de la GPC

La leucemia linfática crónica (LLC) es una alteración hematopoyética monoclonal caracterizada por una expansión progresiva de linfocitos de la línea B. Estos linfocitos, maduros desde el punto de vista morfológico, pero menos maduros desde el punto de vista inmunológico, se acumulan en la sangre, la médula ósea, los nódulos linfáticos y el bazo.¹⁻⁴

La LLC presenta una prevalencia de 3,5 casos/10.000 habitantes y una incidencia anual de 3-4 casos nuevos/100.000 habitantes. Afecta principalmente a adultos a partir de los 50 años y el 80% de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 60 años. La media de edad en el momento del diagnóstico de 72 años. Presenta una incidencia creciente en las sucesivas décadas de la vida y afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres (ratio 2:1).

Se estima que el número de nuevos casos anuales de LLC en Cataluña es de 300 aproximadamente. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico es muy variable.⁵ La tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 1,5 por cada 100.000 hombres y mujeres por año en el periodo 2003-2007 en Estados Unidos. La supervivencia relativa a los cinco años en el periodo 2001-2007 en las 17 áreas geográficas SEER fue del 78,0%.²

La LLC se produce normalmente en edades avanzadas. Según los datos epidemiológicos del programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)² del National Cancer Institute (NCI), la edad media en el momento del diagnóstico de LLC en Estados Unidos es de 72 años (datos de 1975 a 2008), lo que se traduce en que el 75% de los pacientes tienen más de 65 años y más del 50% son mayores de 75 años. Además, se realiza el seguimiento de un porcentaje muy importante de pacientes diagnosticados de LLC durante años antes de iniciar un tratamiento, por lo que habitualmente la edad media en el momento de iniciarlo es avanzada.

Es sabido que la edad conduce a una disminución de la reserva funcional de muchos órganos: poca reserva medular, mayor riesgo de cardiotoxicidad, neurotoxicidad y mucositis, reducción de la capacidad de excreción renal, alteraciones en el metabolismo hepático y un importante aumento de las comorbilidades. Este aumento de las comorbilidades es evaluado de forma poco precisa en el ámbito de la hematooncología con escalas como la ECOG o el Karnofsky Performance Status, que no han sido diseñadas para evaluar estas características de los pacientes. Otras escalas, como la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) o la de Charlson (modificada) se consideran más adecuadas para evaluar las comorbilidades y son utilizadas actualmente por el Grupo de Estudio Alemán de la LLC (GCLLSG) para decidir la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos.

En este sentido hay que señalar que disponemos de muy poca evidencia publicada basada en estudios dirigidos a pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades. Los resultados en los pacientes de edad avanzada provienen mayoritariamente del análisis de subgrupos a partir del global de pacientes, entre los que no están representados los que presentan comorbilidades importantes. De hecho, aunque la edad media en el momento del diagnóstico es de 70 años, la media de edad de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de LLC es de 58 a 66 años, y todavía es más baja en los ensayos que valoran la inmunoterapia (57 a 63 años). Por ejemplo, de los casi 1.500 pacientes incluidos en los ensayos CLL1, CLL4 y CLL5 del GCLLSG, solo el 10% tenían más de 70 años, el 3% eran mayores de 75 años y únicamente el ensayo de fase III CLL5 estaba dirigido a pacientes mayores de 65 años.⁶ No obstante, esto ha mejorado desde la publicación del ensayo clínico CLL11 del GCLLSG, en el que la media de edad es de 73 años. Además, en los ensayos con nuevas pequeñas moléculas también se incluye una población de edad más avanzada.⁷

Un interesante estudio retrospectivo de la Clínica Mayo⁸ analiza, entre 1995 y 2006, las comorbilidades presentes en el momento del diagnóstico de LLC de los pacientes en su entorno geográfico (no referidos desde otras localizaciones). El 46% de los pacientes tenía como mínimo una comorbilidad mayor: cardiopatía, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y

segundas neoplasias. Sin embargo, según el estudio, un 26% de los pacientes no se habrían podido incluir en un ensayo clínico. Por consiguiente, hay que tener en cuenta que el aumento de las comorbilidades relacionado con la edad da lugar a un sesgo importante en los pacientes que participan en un ensayo clínico.

Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de leucemia linfática crónica.

Equipo de desarrollo de la guía

Autores

Pau Abrisqueta Costa. Hematólogo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Jannilson do Nascimento Ferreira. Hematólogo. Servicio de Hematología. ICO Tarragona.

Anna Farriols Danés. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Christelle Ferrà Coll. Hematóloga. Servicio de Hematología Clínica. ICO Badalona.

Eduard Fort Casamartina. Farmacéutico. Servicio de Farmacia. ICO L'Hospitalet.

Tomás García Cerecedo. Hematólogo. Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Eva González Barca. Hematóloga. Servicio de Hematología. ICO L'Hospitalet.

Cristina Ibáñez Collado. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. ICO Badalona.

María López Brunso. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. ICO Girona.

Ana Carla de Oliveira Ramos. Hematóloga. Servicio de Hematología. ICO L'Hospitalet.

Judith Rius Perera. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Marta Rodríguez Luaces. Hematóloga. Servicio de Hematología. ICO Terres de l'Ebre.

Josep Maria Roncero Vidal. Hematólogo. Servicio de Hematología. ICO Girona.

María Vuelta Arce. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Coordinación

Consuelo Jordán de Luna. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. ICO.

Revisors Externs

Jose Angel Hernández Rivas. Hematólogo. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

María Jose Terol Castera. Hematóloga. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

Colaboradores

Carlos Chávez. Hematólogo. Laboratorio ICS Lleida. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. Esmeralda de la Banda. Citóloga. Cito hematología. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. Carlos Palacio. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Marc Sorigué. Hematólogo. Hematology Laboratory, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Germans Trias i Pujol, Functional Cytomics-IJC, UAB, Badalona. Esperanza Tuset Andújar. Hematóloga. Servicio de Hematología. ICO Girona. Ana Vicent. Hematóloga. Laboratorio de Citología y Citometría de Flujo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Diagnóstico por la imagen: Elda Balliu, radióloga. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. IDI Girona. Montserrat Cortés, facultativa especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI-Metro Sud. Xavier Guri, radiólogo. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI - Vall de Hebrón. Montserrat Negre, facultativa especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Azahara Palomar, facultativa especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI-Metro Sud. Marta Pérez Rubiralta, radióloga. Hospital Universitari de Bellvitge. Marc Simó, facultativo especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI- Vall d'Hebron.

Red de Atención Farmacéutica. Miembros: Hospital de Palamós (Maribel Magaña, Sílvia Armengol, Núria Bosacoma). Hospital de Figueres (Virgínia Gol, Ferran Bosacoma). Corporació Blanes-Calella (Julia García, Núria Sabater, Paula Pena, Eva Martínez). IAS (Dolors Malla, Rosa Sacrest). ICO Girona (Jordi Rubió, David Gallardo, Maria López, Nuri Quer, Francesc Soler). Hospital d'Olot (Irina Aguilar, Pilar Alemany). Hospital de Campdevàrol (Gemma Basagaña, Leonor Munell). Hospital Municipal de Badalona (Nieves Muro, Begoña Pascual, Isabel Moreno, Júlia Ayats, Rafael Ibeas, L. Andreu). Hospital de l'Esperit Sant (Eva Fernández, Míriam Maroto). Hospital de Mataró (Teresa Gurrera, Maria Plensa, Pilar Lianes). ICO Badalona (Cristina Ibáñez, Josep Maria Ribera, Ricard Mesía, Joaquim Julià). Hospital del Garraf (Roser Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Glòria Alba). Hospital de Vilafranca (Cristina Cardells). Hospital d'Igualada (Marcela Camps, Fermí Capdevila). CSI (Ferran Losa, Berta Gracia). ICO DiR (Sandra Fontanals, Maica Galán, Anna Sureda, Ramón Salazar). Hospital de Martorell (Monica Estelrich, Eva Sánchez, Marta Martí). Hospital Joan XXIII (María Vuelta, Laura Canadell, Josep Sarrà, Dolça Cortasa). Hospital de Tortosa (Esther Julián). Pius Hospital de Valls (Josep Torrent). Pla director d'oncologia (Josep Alfons Espinàs). CatSalut (Noelia Paco, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Inmaculada Moix). ICO Corporatiu: Ana Clopés, Consuelo Jordán de Luna, Javier Martínez, Jordi Trelis).

Comisión Farmacoterapéutica del ICO.

Responsables del área de evidencia científica

Anna Clopés Estela. Adjunta a la Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

Josep Tabernero. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Responsable de Dirección

Candela Calle. Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

Conflicto de interés

Los autores han efectuado una declaración de conflicto de interés.

No ha habido financiación externa y ni los financiadores del ICO ni los del ICS han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

Revisión de la literatura: fuentes consultadas

Fuentes para localizar otras GPC

- National Guideline Clearinghouse: <http://www.guideline.gov/>
- Guíasalud: <http://www.guiasalud.es/home.asp>
- Guidelines International Network (GIN): <http://www.g-y-n.net/>
- GPC del NICE: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/>
- Tripdatabase: <http://www.tripdatabase.com/index.html>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <http://www.nccn.org/>
- Cancer Care Ontario: http://www.cancercare.on.ca/index_practiceguidelines.htm
- ESMO: <https://www.esmo.org/Guidelines>
- ASCO: <http://www.asco.org/guidelines>
- Agency for Health Research and Quality (AHRQ): <http://www.ahrq.gov/>

Bases de datos

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Medline
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

En general, preferimos describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de, como mínimo, un ensayo clínico de calidad metodológica aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o de metaanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metaanálisis de este tipo de ensayos o de ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos.

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia moderada respecto a baja eficacia o resultado final adverso, generalmente no se recomienda.
D	Nivel de evidencia moderado por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.
I	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.

La metodología utilizada para la elaboración de la guía se recoge en el **Manual para el desarrollo de guías de práctica clínica y evaluación de resultados en el enfermo oncológico** (Manual ICO-ICSPraxis).

ÍNDICE

A. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA	9
a.1. Presentación clínica y estudio diagnóstico recomendado.....	9
a.2. Estadiaje.....	9
a.3. Alteraciones cromosómicas.....	10
a.4. Factores pronósticos.....	11
a.5. Estudio diagnóstico recomendado.....	13
a.6. Criterios de inicio de tratamiento.....	13
a.7. Criterios de respuesta, recaída y enfermedad refractaria.....	14
a.8. Complicaciones.....	16
B. TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA	20
b.1. Estadio inicial.....	20
b.2. Pacientes con enfermedad activa.....	20
C. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA EN RECAÍDA O REFRACTARIA	29
C.1. Pacientes con LLC en recaída (p53 negativos).....	29
c.2. Pacientes con 17p/TP53 mutado refractarios/en progresión que están recibiendo o han recibido tratamiento con ibrutinib/rituximab-idelalisib.....	35
D. PAPEL DEL TRASPLANTE	38
Anexo 1. SEGUIMIENTOS	43
Anexo 2. Esquemas de tratamiento recomendados	44
Anexo 3. INFECCIONES	46
Anexo 4. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL	48

A. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

a.1. Presentación clínica y estudio diagnóstico recomendado

a.1.1. Leucemia linfática crónica

El diagnóstico de leucemia linfática crónica (LLC) requiere la presencia de 5×10^9 linfocitos B monoclonales/l en sangre periférica y amiclinalidad confirmada por citometría de flujo durante tres meses como mínimo. Los linfocitos monoclonales presentan una morfología característica: son pequeños, con escaso citoplasma y núcleo de aspecto maduro, sin nucleolos visibles y con cromatina densa y fragmentada. Es frecuente la presencia de sombras de Gumprecht. La mezcla celular con presencia de linfocitos más grandes, de morfología atípica y con núcleo agrietado o de prolinfocitos en un porcentaje inferior al 55% es compatible con LLC con morfología atípica.^{9,10} Morfológicamente, estos linfocitos son de pequeño tamaño y presentan un núcleo regular con cromatina en grumos separados por franjas cromáticas más claras. Se denominan grumelé o en caparazón de tortuga. Además tienen un citoplasma escaso y débilmente basófilo. Junto con estos linfocitos se encuentran hasta un 15% de prolinfocitos.

La definición de la OMS de 2017 considera como fenotipo diagnóstico la expresión de los marcadores pan-B CD19, CD20, CD22 y CD79b con pérdida característica de intensidad y restricción de una de las cadenas ligeras,¹¹ además de la expresión de los marcadores CD5/CD23/CD43 y CD200.¹² Hay casos atípicos que inicialmente no expresan estos marcadores o expresan débilmente el CD5 y/o el CD23.

a.1.2. Linfocitosis B monoclonal

Se define como la presencia de linfocitosis con linfocitos de morfología e inmunofenotipo compatibles con LLC pero en cantidad inferior a $5 \times 10^9/l$, clonales y siempre en ausencia de linfadenopatías o visceromegalias palpables por exploración física o por pruebas de imagen y ausencia de citopenias y síntomas relacionados con LLC.

a.1.3. Linfoma linfocítico puro

Presencia de adenopatías y/o visceromegalias con menos de $5 \times 10^9/l$ linfocitos monoclonales en sangre periférica con fenotipo de LLC. Es aconsejable la confirmación diagnóstica por biopsia ganglionar siempre que sea posible.

a.2. Estadaje

Clasificación de Rai y Binet.

Estadaje de Rai^{13,14}

Este sistema de determinación de estadios clasifica la leucemia en diferentes estadios del 0 al IV, según que el paciente presente o no algunos trastornos determinados.

Estadio 0. Linfocitosis sin linfadenopatías, visceromegalias o citopenias.

Estadio I. Linfocitosis y linfadenopatías.

Estadio II. Linfocitosis y hepatomegalia y/o esplenomegalia con o sin adenopatías.

Estadio III. Linfocitosis y Hb < 110 g/l* con o sin adenopatías/organomegalia.

Estadio IV. Linfocitosis y plaquetas <100 x 10⁹/l con o sin linfadenopatías/organomegalia.

* Nota: el límite de la cifra de hemoglobina (Hb) varía entre los estadios de Rai y de Binet.

Estadaje de Binet¹⁵

Se basa en el número de áreas ganglionares afectadas y en la presencia de anemia o trombocitopenia.

Las áreas que se consideran para el estadaje son las siguientes:

1. Cabeza y nuca, incluido el anillo de Waldeyer (cuentan como una área, incluso si hay más de una área ganglionar afectada).
2. Axila (las dos axilas cuentan como una área).
3. Ingles (los dos cuentan como una área).
4. Bazo palpable.
5. Hígado palpable.

Estadio A. Hb 100 g/l o más y plaquetas de 100 x 10⁹/l o más y dos o menos áreas ganglionares afectadas.

Estadio B. Hb 100 g/l o más y plaquetas de 100 x 10⁹/l o más y tres o más áreas ganglionares afectadas.

Estadio C. Todos los pacientes que tengan Hb inferior a 100 g/l y/o plaquetas inferiores a 100 x 10⁹/l .

a.3. Alteraciones cromosómicas

La técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) permite el estudio de los cromosomas en el periodo previo a la división (interfase). Esto es fundamental en la LLC y, en general, en todas las enfermedades con bajo índice proliferativo tumoral porque es muy difícil obtener células en división para analizar el cariotipo mediante citogenética convencional. No obstante, en un estudio retrospectivo reciente del grupo ERIC en 5.290 pacientes con LLC, el cariotipo altamente complejo (≥ 5 alteraciones estructurales o numéricas) tiene un impacto pronóstico adverso con independencia del estado mutacional de IGVH y de las alteraciones de TP53.¹⁶

Las cuatro principales alteraciones cromosómicas que encontramos en la LLC son la deleción 13q (en el 55% de los casos), la deleción 11q, que afecta al gen ATM (18% de los casos), la trisomía 12 (16% de los casos) y la deleción 17p, que afecta al gen de la p53 (7% de los casos).

Döhner y col.¹⁷ proponen la estratificación de los pacientes con LLC en función de las alteraciones cromosómicas, dada la diferente supervivencia global (SG) de los respectivos subgrupos. Según los autores, se consideran de buen pronóstico los pacientes con deleción 13q aislada (SG estimada de 133 meses), los que presentan trisomía 12 y sin deleción 11q ni 17p (SG estimada de 114 meses) y los que presentan una FISH normal (SG estimada de 111 meses). Por el contrario, las alteraciones que confieren mal pronóstico según el estudio son la deleción 11q sin deleción 17p (SG estimada de 79

meses) y la deleción 17p aislada o acompañada de cualquier otra alteración (SG estimada de 32 meses) (ver apartado a.5.1.1).

La alteración genética de peor pronóstico es la deleción 17p, cuyos portadores presentan una baja probabilidad de responder a los tratamientos de inmunquimioterapia.¹⁸⁻²⁰ La incidencia de esta alteración citogenética de mal pronóstico es del 5-8% en pacientes de diagnóstico reciente y del 53% en pacientes resistentes a la fludarabina (F). Aproximadamente el 80% de los pacientes con deleción 17p presentan también mutación del gen p53 del alelo restante. Se ha demostrado que el pronóstico es similar para los pacientes que presentan mutación de p53 sin la deleción de 17p.²¹ Es sabido que no todos los pacientes tienen la misma cantidad de células con esta alteración y se considera probable que el comportamiento empeore con la selección y expansión del clon alterado a través de los sucesivos tratamientos. A efectos prácticos, consideraremos que una LLC presenta la deleción 17p si la misma está presente en un 20% como mínimo de los núcleos estudiados por FISH.

a.4. Factores pronósticos

Varios estudios retrospectivos intentan determinar los factores pronósticos de la LLC indicadores de un peor comportamiento clínico. Actualmente se consideran como factores pronósticos más determinantes para el manejo clínico de la LLC las alteraciones cromosómicas de las células leucémicas detectadas mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), la presencia o ausencia de la TP53 y el estado mutacional de la IGVH.^{12,22-26}

Poco más de la mitad de los pacientes con LLC presentan mutaciones en el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGVH), dato que sugiere que el clon leucémico se originaría a partir de células B maduras posgerminales y confiere un mejor pronóstico a la LLC.²⁷ En el resto de casos, las células de la enfermedad se derivarían de los linfocitos vírgenes o naíf que no han pasado por el centro germinal del folículo linfoide y, por consiguiente, no han estado en contacto con los antígenos del mismo. Este subgrupo de pacientes no presenta mutaciones en la IGVH, suele requerir tratamiento de forma más precoz y tiene una supervivencia más baja.²⁸ El estado mutacional de la IGVH es uno de los factores pronósticos más fiables y estables en la LLC puesto que no se modifica a lo largo de la evolución de la enfermedad, pero analizarlo requiere técnicas caras y laboriosas no siempre disponibles de forma rutinaria en muchos centros. El cariotipo complejo, independientemente de que lleve asociada alteración del gen p53, también ha demostrado un impacto negativo en el pronóstico de pacientes con LLC que parece mantenerse incluso con las nuevas estrategias terapéuticas.

Factores pronósticos más relevantes

1. Estadajes clínicos de Rai y Binet.²⁹
2. Estado mutacional IGVH.³⁰
3. Beta-2 microglobulina sérica.²³
4. Deleción (17p) y/o mutaciones de TP53.
5. Deleción (11q).

a.5. Estudio diagnóstico recomendado

- Estudio citológico (frotis de sangre periférica teñido con May-Grünwald-Giemsa). Las células leucémicas son de tamaño pequeño, maduras, con escaso citoplasma y núcleo sin evidencia de nucleolos y cromatina parcialmente agregada.
- Inmunofenotipado por citometría de flujo en sangre. El diagnóstico requiere la presencia de un mínimo de $5 \times 10^9/l$ linfocitos en sangre periférica. La clonalidad de los linfocitos circulantes tiene que confirmarse por citometría de flujo.
- Panel mínimo de anticuerpos monoclonales: CD19, CD20, CD79b (o CD22), CD5, CD23, CD200, FMC7, cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (IgL) kappa y lambda.

El patrón inmunofenotípico típico es el siguiente: CD19, CD5, CD23, CD200 positivos; FMC7 negativo; y CD20, CD79b, CD22, e IgL positivos débiles o negativos.

En los casos con inmunofenotipo atípico (CD20, CD22, CD79b intensos, CD23 negativo, FMC7 positivo o CD200-) hay que realizar el diagnóstico diferencial con el linfoma de células del manto. En estos casos estudiaremos la reordenación CCND1/IgH por FISH. La expresión de CCND1 y de SOX11 puede ser de utilidad.

En algunos casos hay que realizar el diagnóstico diferencial con otros síndromes linfoproliferativos B como por ejemplo los linfomas folicular, linfoplasmacítico y marginal esplénico. En estos casos, CD10, CD43, CD25 y CD103 pueden ser de utilidad

Determinación de factores pronósticos

- Obligados en el momento del diagnóstico:
 - FISH para + 12, del(13q), del(11q) y del(17p).
 - Determinación del estado mutacional de IgHV (se puede esperar hasta antes de empezar el tratamiento).
- Obligados antes de empezar cada línea de tratamiento:
 - FISH por del(17)q.
 - Estado mutacional de TP53 (secuenciación Sanger o NGS).³¹
- Recomendados:
 - CD38, CD49d y ZAP-70 por citometría.
 - Cariotipo convencional.

a.6. Criterios de inicio de tratamiento

En los pacientes con enfermedad activa hay que iniciar tratamiento, tanto en primera línea como en las recaídas. Los criterios de actividad se definen por la presencia de alguno de los siguientes criterios del IWCLL³² o de síntomas relacionados con la enfermedad:

- (a) Pérdida de peso igual o superior al 10% del peso corporal en un periodo de 6 meses.

- (b) Astenia significativa con un ECOG igual o superior a 2 atribuible a la enfermedad, que interfiera en las actividades de la vida diaria.
- (c) Fiebre de 38 °C o más mantenida durante un periodo superior a 2 semanas sin causa infecciosa que la justifique.
- (d) Sudoración nocturna durante más de un mes sin causa infecciosa que la justifique.
- Adenopatías voluminosas (> 10 cm de diámetro) o adenopatías de crecimiento progresivo o sintomáticas.
 - Esplenomegalia gigante (> 6 cm por debajo del borde costal) o esplenomegalia progresiva o sintomática.
 - Linfocitosis progresiva (incremento de 50% > en un periodo de 2 meses) o un tiempo de duplicación linfocitario < 6 meses (incremento > 100% en menos de 6 meses), aplicable si la cifra de linfocitos es superior a $30 \times 10^9/l$. Hay que excluir otros factores que puedan explicar el aumento de la cifra de linfocitos: infecciones, tratamiento con esteroides, etc.
 - Signos de insuficiencia medular progresiva: aparición o empeoramiento de la anemia (habitualmente Hb < 100 g/l) o trombocitopenia (habitualmente plaquetas < $100 \times 10^9/l$). En ocasiones algunos pacientes con plaquetas < $100 \times 10^9/l$ se pueden mantener estables durante un largo periodo de tiempo sin necesidad de tratamiento.
 - Anemia y/o trombocitopenia autoinmune con escasa respuesta al tratamiento con glucocorticoides
 - Infiltración de tejidos: pulmón, riñón y piel.

No constituyen criterios para iniciar tratamiento la hipogammaglobulinemia o la aparición de una banda monoclonal, la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo o la linfocitosis aislada no progresiva, aunque dé lugar a cifras muy elevadas de linfocitos, pero sin otras alteraciones del hemograma ni ningún otro criterio de enfermedad activa, aun cuando sí se recomienda un seguimiento analítico más estricto.

a.7. Criterios de respuesta, recaída y enfermedad refractaria

En el caso de los pacientes tratados con inmunoquimioterapia, hay que evaluar la respuesta al tratamiento al cabo de dos meses de haberlo finalizado. En el caso de los pacientes que reciben fármacos de forma continuada, la respuesta se evalúa a los dos meses de haber obtenido la máxima respuesta.

a.7.1. Remisión completa (RC)

Se considera que existe una remisión completa cuando se cumplen los criterios siguientes al cabo de dos meses de haber terminado el tratamiento:

- Ausencia de linfocitos monoclonales en sangre periférica. La cifra de linfocitos tiene que ser < $4 \times 10^9/l$.
- Ausencia de adenopatías > 1,5 cm por exploración física.
- Ausencia de hepatoesplenomegalia por exploración física.
- Ausencia de síntomas constitucionales.

- Recuentos en sangre periférica superiores a los valores siguientes: (a) neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/l$, (b) plaquetas $> 100 \times 10^9/l$, (c) hemoglobina $> 110 \text{ g/l}$ sin transfusiones o uso de eritropoyetina.

En casos de RC con presencia de neutropenia, anemia o trombocitopenia persistentes se recomienda practicar una aspiración medular con citometría de flujo por MMR. Si no se observa presencia de linfocitos monoclonales (MMR negativa) se puede considerar que se trata de una RC con recuperación medular incompleta (RCi).

a.7.2. Remisión parcial (RP)

- Reducción del 50% del recuento de linfocitos.
- Reducción del 50% de las adenopatías por exploración física.
- Reducción del 50% de la hepatoesplenomegalia por exploración física.
- Ausencia o presencia de cuadro constitucional.
- Recuentos en sangre periférica superiores a los siguientes valores: (a) neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/l$ o elevación de más del 50%; (b) plaquetas $> 100 \times 10^9/l$ o elevación de más del 50%; (c) hemoglobina $> 110 \text{ g/l}$ o elevación de más del 50% sin transfusiones o uso de eritropoyetina.

a.7.3. Remisión parcial con linfocitosis

Los mismos criterios que en la remisión parcial, pero con persistencia o aumento de la linfocitosis en los casos de pacientes tratados con inhibidores de BTK y PI3K.³³

a.7.4. Enfermedad estable (EE)

Ausencia de RC o RP sin criterios de enfermedad progresiva.

a.7.5. Enfermedad en progresión (EP)

Se considera que hay enfermedad en progresión cuando el paciente presenta por lo menos uno de los criterios siguientes:

- Aumento $\geq 50\%$ de la cifra de linfocitos, siempre con cifras de linfocitos B superiores a $5 \times 10^9/l$.
- Crecimiento de las adenopatías $\geq 50\%$ o aparición de nuevas adenopatías $\geq 1,5 \text{ cm}$.
- Crecimiento de la hepatoesplenomegalia $\geq 50\%$ o aparición de hepatomegalia o esplenomegalia.
- Ausencia o presencia de cuadro constitucional.
- Citopenias (neutropenia, anemia o trombocitopenia) atribuibles directamente a la LLC y no relacionadas con procesos autoinmunes o por toxicidad.
- Transformación a otra histología más agresiva (síndrome de Richter) establecida por biopsia de una adenopatía u otro tejido.

a.7.6. Enfermedad refractaria

Es aquella en la que no se consigue RC o RP (enfermedad estable, enfermedad progresiva) o progresión antes de los seis meses de finalizar el último tratamiento.

a.7.7. Enfermedad en recaída

Progresión de la enfermedad en un paciente que ha estado en RC o RP por lo menos durante seis meses.

a.7.8. Enfermedad mínima residual (MMR)

Es la persistencia de enfermedad residual detectada mediante técnicas sensibles con un umbral mínimo de sensibilidad de 1/10.000 células. Se puede medir por PCR o citometría de flujo de seis colores (CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b y CD81). Si no se detecta en SP debe confirmarse en MO.

Tabla 1. Definición de respuesta después de tratamiento con LLC³²

Grupo	Parámetro	RC	RP	P	EE
A	Nódulos linfáticos	Ninguno \geq 1,5 cm	Disminución \geq 50% sobre el valor basal	Aumento \geq 50% sobre el valor basal o desde la respuesta	Cambio -49% a +49%
	Tamaño del hígado y/o del bazo	Tamaño del bazo < 13 cm, hígado normal	Disminución \geq 50% sobre el valor basal	Aumento \geq 50% sobre el valor basal	Cambio -49% a +49%
	Síntomas constitucionales	Ninguno	Alguno	Alguno	Alguno
	Recuento de linfocitos	Normal	Disminución \geq 50% sobre el valor basal	Disminución \geq 50% sobre el valor basal	Cambio -49% a +49%
B	Recuento de plaquetas	$\geq 100 \times 10^9/l$	$\geq 100 \times 10^9/l$ o aumento \geq 50% sobre el valor basal	Disminución \geq 50% sobre el valor basal secundario a LLC	Cambio -49% a +49%
	Hemoglobina	$\geq 11,0$ g/dl (sin transfusión ni EPO)	$\geq 11,0$ g/dl o aumento \geq 50% sobre el valor basal	Disminución \geq 50% sobre el valor basal secundario a LLC	
	Médula ósea	Normocelular, sin células de LLC ni nódulos B-linfoidales			

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; P: progresión; EE: enfermedad estable.

a.8. Complicaciones

a.8.1. Síndrome de Richter

El síndrome de Richter (SR) es la transformación de la LLC en un tipo de linfoma agresivo, habitualmente un linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), aunque también se describen casos de transformación en linfoma de Hodgkin (LH).³⁴⁻³⁷

Las manifestaciones clínicas típicas del SR incluyen la aparición de síntomas B, el crecimiento adenopático y la afectación extranodal. Los hallazgos de laboratorio incluyen frecuentemente la elevación de la LDH sérica. El diagnóstico requiere confirmación histológica y, en este sentido, la exploración con PET-CT puede ser útil para guiar la biopsia y seleccionar la adenopatía o el tejido más adecuado.

El SR se asocia a un pronóstico muy desfavorable, con una supervivencia media inferior a dos años. Se han descrito diferentes factores pronósticos, incluida la presencia de alteraciones en la TP53, el número de líneas de tratamiento previo por CLL y la relación clonal entre CLL y SR. En este sentido, los pacientes que no presentan relación clonal (20% de los casos) parecen tener una evolución similar a la de los pacientes con LDCGB *de novo*. En cambio, la supervivencia de los pacientes con SR asociado clonalmente a la LLC es claramente inferior con medias de supervivencia en torno a 8 a 14 meses.^{38–40}

Generalmente, el tratamiento de los pacientes con SR e histología de LDCGB se basa en los regímenes que se utilizan habitualmente en el LDCGB, especialmente combinaciones basadas en antraciclinas como R-CHOP o R-EPOCH. R-CHOP ha mostrado un tasa de respuesta global (TRG) del 67% (remisiones completas [RC] del 7%), con una media de supervivencia libre de progresión (SLP) de 10 meses y una media de supervivencia global (SG) de 21 meses.⁴¹ El uso de regímenes con combinaciones de quimioterapia más intensivas como hiper-CVAD +/- rituximab o basados en platino no han demostrado mejorar estos resultados y se asocian a una elevada toxicidad hematológica e infecciosa.^{42–46}

Por último, dado que la duración de la respuesta con quimioterapia es corta, se han propuesto estrategias de consolidación de la respuesta con trasplante de progenitores hematopoyéticos, tanto autólogos como alogénicos en estos pacientes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con SR tipo LDCGB no son aptos o no consiguen una respuesta adecuada para que se les practique el trasplante.^{47,48}

Recomendaciones para el tratamiento del paciente con SR tipo LDCGB

Ante la sospecha de un SR se aconseja practicar un estudio con PE/TC, estudio que, además, puede ser útil para guiar la zona que hay que biopsiar (la lesión con mayor actividad glicídica) con objeto de obtener el diagnóstico de la transformación.^{3,32,49} Por otra parte, también es recomendable determinar la relación clonal entre el SR y la LLC mediante la secuenciación de IgH en los casos que sea posible (muestra disponible de la LLC y el SR). Como primera opción hay que considerar el ensayo clínico, siempre que esté disponible.

El régimen recomendado en primera línea en pacientes con SR e histología de LDCGB es R-CHOP. En los casos en que, a través de la secuenciación de IgH, se ha podido demostrar la relación clonal del LDCGB y la LLC (escenario frecuente) hay que considerar la consolidación de la respuesta con un trasplante alogénico en función de la edad y las características del paciente. No obstante, el trasplante autólogo también puede ser una opción en pacientes sin un donante adecuado. Si el SR y la LLC no están clonalmente relacionados, el consejo es tratar el SR como un LDCGB *de novo*, es decir, R-CHOP como primera línea y reservar el trasplante de progenitores hematopoyéticos únicamente en caso de falta de respuesta o recidiva después de R-CHOP.

a.8.2. Transformación en leucemia prolinfocítica

Más de un 55% de prolinfocitos en sangre periférica.

a.8.3. Citopenias inmunológicas

La proporción de pacientes que presentan una citopenia autoinmune (CAI) en algún momento de la evolución de la enfermedad oscila entre el 4% y el 10% según las series más representativas.^{50,51} La presentación más frecuente es la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), alrededor del 7% de casos, mientras que la incidencia de trombocitopenia inmune se encuentra entre el 2% y el 5%. La aplasia pura de serie roja es mucho menos frecuente (< 1%) y la neutropenia autoinmune es rara.

La patogenia de las CAI es compleja. Implica la presentación de antígenos por parte de las células de la LLC a células B policlonales que da lugar a la producción de autoanticuerpos y alteración de las subclases de células T, con desequilibrio de la ratio TH17/T_{regs} a favor de una respuesta autoinmune. Los enfermos con CAI y con Coombs directo positivo (DAT) tienen con mayor frecuencia genes IGHV no mutados. Se ha postulado el papel patogénico de estereotipos específicos del receptor de la célula B (BCR) presentes en células LCC como por ejemplo IGHV no mutada. Dichos receptores son más susceptibles de estimulación por autoantígenos eritrocitarios. Otro mecanismo que podría estar implicado es la expresión anormal de receptores de tipo Toll.⁵²

La terapia de la LLC también puede inducir CAI, particularmente AHAI. Se ha descrito con análogos de las purinas en monoterapia⁵³ y con alemtuzumab. La patogenia está en relación con la alteración de la regulación de la ratio TH17/T_{regs}. Los pacientes que han recibido múltiples líneas previas de tratamiento tienen un riesgo superior. La combinación de inmunquimioterapia (p. ej., FCR) produce menos incidencia de hemólisis.⁵⁴ Los regímenes basados en bendamustina pueden inducir APCR. En ensayos clínicos randomizados no hay evidencia para sugerir que ibrutinib, idelalisib, obinutuzumab, ofatumumab y venetoclax aumenten o empeoren el riesgo absoluto de AHAI.^{7,55-57} Estos resultados con el ibrutinib se han confirmado en el análisis *ad hoc* del estudio fase 3 RESONATE.⁵⁸

Se han asociado varias características clínicas y biológicas a un aumento del riesgo de desarrollar una citopenia autoinmune. En diferentes estudios se ha descrito una correlación entre un estadio avanzado y el riesgo de AHAI, por lo que se ha asociado a la LLC activa. Otros rasgos clínicos relacionados son la edad avanzada, el sexo masculino, una cifra alta de leucocitos y un tiempo de duplicación linfocitaria corto.⁵⁹ Además, tanto la AHAI como la trombocitopenia inmune se han asociado a marcadores de mal pronóstico, como los genes no mutados del GVH, la expresión alta de ZAP70 y CD38, los niveles elevados de beta-2 microglobulina y alteraciones citogenéticas desfavorables.^{50,60}

Por otra parte, en algunos pacientes, la aparición de una CAI precede al diagnóstico de LLC. Se estima que aproximadamente un 18% de los pacientes diagnosticados de AHAI primaria desarrollarán posteriormente un síndrome linfoproliferativo.⁶¹ No obstante, este dato es difícil de interpretar dado que algunos de estos pacientes pueden tener una clon de LLC que no se puede detectar por medios

convencionales. En este sentido, un estudio reportó que el 19% de pacientes con AHAI presentaban una linfocitosis B monoclonal con un fenotipo de LLC. En cambio, no hay evidencia epidemiológica de relación entre la presencia de una trombocitopenia inmune y el riesgo de desarrollar LLC.

El impacto pronóstico de las CAI en el curso de la LLC es controvertido. La presencia de citopenia autoinmune (estadio C inmune) sin requerimientos de tratamiento por LLC tiene mejor pronóstico que si la citopenia se debe a insuficiencia medular (estadio C infiltrativo). Sin embargo, la supervivencia de los pacientes es inferior a la de los que presentan un estadio A no complicado.^{50,52} No está claro si el peor pronóstico observado en los enfermos con CAI se debe a la asociación con los marcadores biológicos de alto riesgo o si es un marcador independiente de SG más corta. Por el contrario, hay estudios aislados que muestran que las CAI no predicen necesariamente un peor pronóstico.⁶²

RECOMENDACIÓN

No hay estudios prospectivos aleatorizados que permitan elaborar guías de manejo de las CAI secundarias a LLC. Si la citopenia se produce con progresión de la enfermedad subyacente o no hay respuesta al tratamiento, hay que tratar la LLC. Los casos de presentación de citopenia aislada, sin progresión de la LLC, tienen que tratarse según las guías de tratamiento de citopenias primarias.

Se recomienda evitar fludarabina como agente único, y también en combinación, en pacientes con historia previa de hemólisis grave. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda utilizar idelalisib en enfermos con CAI, dada la elevada incidencia de otras complicaciones autoinmunes con este fármaco.

B. TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

b.1. Estadio inicial

El inicio del tratamiento en estadios precoces de la enfermedad no mejora las expectativas de los pacientes afectados de LLC, que además a menudo son asintomáticos. Por otra parte, los tratamientos convencionales que se administran cuando aparecen síntomas de la enfermedad no tienen generalmente una finalidad curativa, sino que solo pretenden controlarla intentando generar un mínimo de toxicidad. Por todo ello es imprescindible identificar a los pacientes que presentarán una evolución más agresiva, con una esperanza de supervivencia corta, que se podrían beneficiar de tratamientos más agresivos y al mismo tiempo más eficaces en el control de la enfermedad, en los que sería aceptable una toxicidad más elevada puesto que la hemopatía compromete su supervivencia. Hay que adoptar una estrategia terapéutica para cada paciente según el objetivo que se persigue.

b.2. Pacientes con enfermedad activa

b.2.1. Primera línea

b.2.1.a. Pacientes sin alteraciones cromosómicas

b.2.1.a.1. Pacientes de más de 70 años y “fit”

En este subgrupo de pacientes con LLC, el tratamiento de primera línea ha sido históricamente la combinación de quimioterapia con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (inmunoquimioterapia, IQT), más concretamente rituximab. Aunque corresponde a una minoría de pacientes con LLC, es la población mejor representada en los ensayos clínicos de IQT. Sin embargo, en estudios más recientes se obtienen mejores resultados con ibrutinib que con IQT en pacientes jóvenes con LLC, por lo que este inhibidor de BCR se está consolidando como tratamiento de primera línea también en pacientes jóvenes.

1. Fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR)

Varios estudios han consolidado FCR como IQT de elección en pacientes de menos de 65 años y sin comorbilidades añadidas.^{21,63,64} La adición de rituximab a la combinación de fludarabina-ciclofosfamida (FC) mejora las tasas de respuestas completas (44% vs 22%, $p < 0,001$), la supervivencia libre de progresión (SLP, 56,8 m vs 32,9 m, $p < 0,001$) y, por primera vez en LLC, la supervivencia global (SG no alcanzada vs 86 m, $p < 0,001$).⁶⁵ Ya con datos de largo seguimiento, el beneficio en SLP y SG fue especialmente considerable en el subgrupo de pacientes con IGVH mutada, el 86,3% de los cuales están vivos y el 66,6% no han presentado progresión a los 5 años. Con 5,9 años de media de seguimiento, se observa un aplanamiento de la curva de supervivencia que podría sugerir que algunos pacientes con IGVH mutada se curarían tras el tratamiento con FCR.⁵⁴

FCR presenta como principal problema la toxicidad hematológica. Un 34% de los pacientes presentó neutropenia y en un 16,6% la neutropenia se prolongó durante el primer año. Se produjeron infecciones grado 3-4 en el 25% de los pacientes y hubo un 3% de muertes por infección relacionadas con el tratamiento. La toxicidad hematológica grado 3-4 de FCR fue especialmente más frecuente en el subgrupo de pacientes de 65 a 70 años (53% vs 45%, $p = 0,04$), traduciéndose en tasas más altas de infecciones bacterianas (4% vs 1% grado 3-4, $p = 0,004$). La incidencia de segundas neoplasias

después de FCR fue del 17,4%, aunque no hubo diferencias significativas en comparación con la población general.⁶⁴ En otro estudio se ha reportado un aumento del riesgo de segundas neoplasias relacionadas con FCR de 2,38 veces respecto a la población general, con una incidencia de leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásico del 5,1% y de transformación a Richter del 9%, sin diferencias respecto a la incidencia de tumores sólidos.⁵⁴

2. Bendamustina-rituximab (BR)

Los buenos resultados de BR en un estudio fase 2⁶⁵ dieron lugar a un estudio fase 3 de no-inferioridad de este esquema respecto a FCR en pacientes de menos de 70 años y sin comorbilidades. Los resultados de eficacia fueron superiores en el brazo control de FCR (mejores SLP y tasas de RC), aunque en el subgrupo de pacientes entre 65-70 años no hubo diferencias significativas en cuanto a SLP entre los dos tratamientos porque la toxicidad fue inferior en el brazo de BR (41% de efectos adversos grado 4-5 vs 71%).⁶⁴ En general, los pacientes con IGVH mutada presentaron mejor SLP que los que tenían IGVH no mutada. En los casos con IGVH mutada después de tratamiento con FCR se observa una buena duración de la respuesta pero no cuando la IQT es BR.

3. Ibrutinib

Ibrutinib está indicado en monoterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC independientemente de la edad. La EMA aprobó esta indicación en 2016 también en pacientes jóvenes por extrapolación de los buenos resultados del estudio RESONATE2, aunque se realizó en pacientes con una media de edad de 73 años y el brazo control fue clorambucil.⁶⁶ La clara superioridad de ibrutinib respecto a FCR se conoció más recientemente, cuando se presentaron los primeros datos de comparación directa entre este esquema de IQT e ibrutinib-rituximab en un estudio fase 3 del grupo ECOG (PCI-32765) con más de 500 pacientes incluidos. Ibrutinib-rituximab mostró mejor SLP, mejor perfil de toxicidad y, lo que es más interesante, mejor SG con 33 meses de media de seguimiento. Todo esto con diferencias significativas respecto al brazo control de FCR en pacientes de 70 años o menos e independientemente del estado mutacional de la IGVH.⁶⁷ Hay que señalar que en el subgrupo de pacientes IGVH mutados, la SLP es similar en ambos brazos de tratamiento. Aunque el brazo experimental sea ibrutinib-rituximab otros estudios ya dejan claro que la adición de rituximab a ibrutinib no afecta a la eficacia ni aumenta la toxicidad.^{68,69}

b.2.1.a.2. Pacientes de edad igual o superior a 70 años

Este grupo corresponde a la mayoría de pacientes con LLC. Los datos obtenidos por el SEER indican que la edad media en el momento del diagnóstico es de 72 años, con un 25% de los pacientes con más de 75 años y un 13% de pacientes con más de 85 años.⁷⁰ Estos pacientes, por razón de la edad, presentan mayor número de comorbilidades que la población general y están más polimedicados. En un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo que incluía cerca de 400 pacientes diagnosticados en el centro, el 89% presentaban comorbilidades significativas en el momento del diagnóstico, y si hubieran necesitado tratamiento en el momento del diagnóstico, que no es la situación habitual, una tercera parte de los mismos no hubieran podido ser incluidos en ningún ensayo.⁶

Por este motivo, los datos obtenidos de los ensayos en este grupo de pacientes presentan un sesgo importante respecto a la población real de pacientes con LLC. Hay pocos ensayos que hayan incluido a pacientes con comorbilidades significativas. Así, por ejemplo, el CLL10, que incluía a pacientes de más de 65 años y randomizaba a FCR versus BR, incluía únicamente a pacientes con comorbilidades. Por lo tanto, los resultados se tendrán que analizar en el apartado de tratamiento de primera línea en pacientes con comorbilidades.

Entre los pocos ensayos que incluían a pacientes con más de 70 años, el más relevante es el CLL11⁷ del GCLLSG, que incluyó a 781 pacientes naïf, con y sin comorbilidades relevantes (definidos por un CIRS > 6 o FG < 70 y > 30), que se randomizaron a obinutuzumab-clorambucil, rituximab-clorambucil o clorambucil. Los resultados fueron SLP: G-clorambucil 29,2 meses, R-clorambucil 15,4 meses y clorambucil 11,1 meses. Además, el grupo de G-clorambucil también tuvo una OS a los tres años superior a la de clorambucil (80% versus 70%), aunque se permitió el cruce de ramas en la progresión.

Además, se observaron diferencias significativas en el porcentaje de MMR negativa: 37,1% a G-clorambucil vs 3,3% a R-clorambucil (sangre) y 19,5% a G-clorambucil vs 2,6% a R-clorambucil (médula ósea).

Es muy relevante que en el grupo de pacientes con G-clorambucil el tiempo medio para el tratamiento siguiente fue de 51,1 meses (no hay datos sobre el tiempo hasta el tratamiento siguiente del subgrupo de pacientes con MMR negativa). Y, además, la ventaja obtenida con la adición de obinutuzumab a clorambucil se mantenía en el grupo de pacientes de edad > 75 años.

Otro ensayo fase III (MABLE)⁷¹ comparó R-bendamustina con R-clorambucil en 357 pacientes naïf no candidatos a fludarabin. El 45% de los pacientes era de edad > 75 años y el número medio de comorbilidades era 3 (a pesar de ello, no tenían una valoración con la escala CIRS). El porcentaje de RC fue del 24% en el grupo de BR (ORR 91%) versus 9% (ORR 86%) y la SLP fue de 40 meses vs 30 meses. En los pacientes en RC, la MMR negativa fue del 66% en los pacientes tratados con R-bendamustina vs 36% en los pacientes con R-clorambucil. En cambio, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global. Hay que señalar, para valorar mejor los resultados, que también se incluyeron pacientes con delección 17p (5% de los pacientes) y que el 54% de los pacientes tenían la IGVH no mutada.

Otro ensayo fase III⁷² comparó bendamustina en monoterapia con clorambucil. Debido al diseño del ensayo (muchos de los pacientes podrían ser candidatos a tratamiento con R-FC) y los resultados (SLP en la rama de bendamustina de 21 meses), el tratamiento con bendamustina en monoterapia no se considera en la mayoría de pacientes en primera línea, excepto en algunos casos concretos.

Con relación a ibrutinib, el estudio RESONATE II⁶⁶ comparó ibrutinib con clorambucil en 269 pacientes mayores de 65 años (edad media 73 años) en primera línea: los resultados mostraron un porcentaje

superior de ORR, una SLP más prolongada (a los 24 meses 89% con ibrutinib versus 24% con clorambucil) y una SG más elevada (a los 24 meses 98% con ibrutinib versus 85% con clorambucil), aun cuando se permitía el cruce de ramas a la progresión. También hay que destacar que en la primera línea ibrutinib puede obviar el impacto pronóstico de la IGVH no mutada.

Ahora bien, no hay ensayos específicamente diseñados en este grupo de pacientes destinados a valorar el tratamiento de rescate tras la progresión con ibrutinib. Hay un ensayo fase II abierto⁷³ que evalúa venetoclax en la progresión de ibrutinib en una población con media de 66 años, rango (28-66), pero los resultados no se reportan por franja de edad. Los ensayos publicados hasta ahora incluyen tan solo a pacientes con comorbilidades. Por otra parte, también es preocupante el alto porcentaje de discontinuidad descrito en la práctica clínica habitual (61% de los pacientes en primera línea).⁷⁴

b.2.1.b. Pacientes con alteraciones cromosómicas

Los pacientes con delección 17p/mutación p53 se asocian a un peor pronóstico y baja respuesta a los tratamientos quimioterápicos debido a su resistencia inherente a los análogos de las purinas y a los agentes alquilantes. Dada la baja incidencia de esta delección, la evidencia disponible en estos pacientes es escasa y proviene mayoritariamente del análisis de subgrupos de otros estudios.^{20,57,75-79}

La monoterapia con clorambucil en pacientes con LLC con delección 17p da lugar a una baja tasa de respuesta y una SLP corta (ORR: 20%-27%, SLP: 2-3 meses). La fludarabina en monoterapia también se asocia a una baja ORR (27% -60%) y una SLP corta (6-9 meses). Por otra parte, la terapia de combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) no se asocia a una mejora significativa en la RC o la SLP en los pacientes con delección 17p, aunque el pequeño número de pacientes con delección en estos estudios puede haber limitado la capacidad de detectar diferencias en los resultados en este subgrupo.

En cuanto al esquema FCR, el estudio CLL-8 en pacientes con delección 17p que recibieron FCR demostró una tendencia a la mejora en la ORR (FCR vs FC: 71% vs 46%, $P = 0,08$) y en la SLP a los tres años (17,9% vs 0%, $P = 0,052$) en comparación con los pacientes que recibieron FC. Pero el número de pacientes era limitado (FCR, $n = 21$; FC, $n = 16$), lo que puede explicar por qué las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No obstante, hay que destacar que los resultados en SLP son marcadamente inferiores a los que obtiene FCR en los pacientes sin alteraciones citogenéticas de alto riesgo, por lo que FCR no es un tratamiento válido en este grupo de pacientes (mutados).

Por último, se ha estudiado la combinación de FCR con alemtuzumab⁷⁸ observándose más remisiones completas en pacientes con la delección 17p, aunque sin mejorar la SG respecto al tratamiento con RFC.

Más recientemente, los nuevos fármacos que inhiben selectivamente diferentes vías metabólicas de los linfocitos B han demostrado una actividad muy importante en todos los subtipos de LLC, incluidos las que presentan mala evolución con quimioinmunoterapia. En pacientes con del (17p) y/o mutación

TP53 podíamos esperar una SLP de 11,3 y 14,5 meses con la combinación más potente (FCR), pero ya en los primeros estudios pivotaes en pacientes con alteración 17p recaídos o refractarios se observó una probabilidad de SLP del 57% a los 26 meses con ibrutinib en monoterapia, todo esto con escasa toxicidad.^{80,81}

En estudios con ibrutinib en primera línea en pacientes con deleción 17p se ha reportado una SLP del 82% a los 24 meses.⁸² Por todo ello, todas las guías terapéuticas nacionales e internacionales identifican ibrutinib como el fármaco de elección en esta situación. Cuando hay una contraindicación absoluta para el tratamiento con ibrutinib hay que considerar el tratamiento con venetoclax o idelalisib (con rituximab) en pacientes con LLC con del 17p y/o mutación TP53.

Otros inhibidores, como por ejemplo idelalisib (inhibidor del enzima PI3k α) o venetoclax (inhibidor de la proteína BCL-2 antiapoptótica), también han reportado gran actividad en estos pacientes tratados en primera línea. Hay que destacar comunicaciones recientes sobre la eficacia del tratamiento autolimitado de venetoclax en combinación con ibrutinib u obinutuzumab en primera línea, incluso en formas de LLC de mal pronóstico como la que nos ocupa.^{83,84}

Hemos de esperar que los nuevos agentes inhibidores de BTK que todavía no están disponibles en nuestro país fuera de ensayos clínicos (por ejemplo, acalabrutinib o zanubrutinib) presenten una efectividad similar a ibrutinib.

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CRITERIOS DE ENFERMEDAD ACTIVA

A) Sin anomalías de TP53

A.1. Pacientes < 70 años sin comorbilidades

A.1.1. ≤ 65 años:

- IGVH mutada: FCR o ibrutinib (según criterios PHF)⁸⁵. Nivel de evidencia IA.
- IGVH no mutada:
Ibrutinib (según criterios PHF).⁸⁵ FCR como segunda opción. Nivel de evidencia IA.

A.1.2. 65 a 70 años o ≤ 65 años con comorbilidades/no candidatos a recibir fludarabina:

- IGVH mutada: rituximab-bendamustina o ibrutinib (según criterios PHF). Nivel de evidencia IA.
- IGVH no mutada: ibrutinib (según criterios PHF).⁸⁵ Rituximab-bendamustina como segunda opción. Nivel de evidencia IA.

Datos que hay que tener en cuenta en el momento de elegir el tratamiento (casos con IGVH mutada):

- Perfil de comorbilidades añadidas.
- Apoyo familiar.
- Preferencias del paciente (tratamiento recortado vs indefinido).
- Medicaciones concomitantes.

A.2. Pacientes > 70 años con comorbilidades

1ª opción: ibrutinib (según criterios PHF).⁸⁵ Nivel de evidencia IA. Obinutuzumab-clorambucil como alternativa (según PHF).⁸⁶ Nivel de evidencia IA.

A.3. Pacientes muy frágiles: clorambucil. Nivel de evidencia IA.

B) Con anomalías cromosómicas en p53

B.1. Pacientes < 70 años y sin comorbilidades

1ª opción: ibrutinib (según PHF).⁸⁵ Nivel de evidencia IA.
Alternativa: rituximab-lidclalisib (según PHF). Nivel de evidencia IA.

B.2. Pacientes > 70 años con comorbilidades

1ª opción: ibrutinib (según criterios PHF). Nivel de evidencia IA. Alternativa: R-idelalisib. ECOG 0-1 o 2 (por enfermedad) (según PHF).⁸⁷ Nivel de evidencia IA.

Aquí no se tratan otras combinaciones (COMPLEMENT-ofatumumab; GREEN-obinotuzumab-bendamustina, lenalidomida, R-venetoclax) porque no están aprobadas en nuestro entorno.

Pacientes muy frágiles: clorambucil. Nivel de evidencia IA.

Tabla 2. Estudios en LLC como primera línea de tratamiento

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivos	Resultados	Conclusiones
8	Rai y col., 2000	III	Aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	509 Fludarabina (n = 170) Clorambucil (n = 181)	F vs CI vs FC en 1ª línea.	SLP DR TR SG	DR 25 meses (F) vs 14 meses (CI) SLP 20 meses vs 14 meses (P < 0,001) SG 66 meses vs 56 meses	Inclusión en FC detenida por toxicidad excesiva. TR mayor para F que para CI.
88	Catovsky y col. (CLL4), 2007	III	Aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	777 FC (n = 196) Clorambucil (n = 387)	FC vs F vs clorambucil en 1ª línea.	RG	RC: 38% (FC) vs 15% (F) VS 7% (CI) ORR: 94% (FC) vs 80% (F) VS 72% (CI) P < 0,0001	Diferencias significativas a favor de FC en términos de tasa de respuesta (TR) y SLP. Sin diferencias en SG.
89	Eichhorst y col. (CLL5), 2009	III	Multicéntrico, prospectivo	193	F vs CI en 1ª línea	ORR RC TTF	ORR 72% (F) vs 51% (CI), P = 0,003; RC 7% vs 0%, P = 0,011 TTF: 18 meses (F) vs 11 (CI) P = 0,004, sin diferencias en SLP SG: 46 m vs 64 m P = 0,15	En pacientes mayores de 65 años F no supone ninguna ventaja respecto a CI.
90	Eichhorst y col., 2006	III	Multicéntrico, prospectivo	328	FC vs F en 1ª línea	ORR SLP RC	RC: 24% (FC) vs 7% (F) ORR: 94% vs 83% SLP 48 m vs 20 m	Resultados favorables a la combinación FC.
21	Hallek y col. (CLL8), 2010	III	Aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, abierto	817	RFC vs FC en 1ª línea	RG, SLP y SG	RFC superior: RG (90% vs 80%) RC (44% vs 22%) SLP (P = 0,001) SG (P = 0,012)	RFC obtiene mejores RG, RC, SLP y SG.
91	Reynolds y col., 2012	III	Multicéntrico, prospectivo	184	PCR vs R-FC en 1ª línea	TR	Tasas de respuesta global (RC y RP) del 59% para FCR y del 49% para PCR	Más toxicidad con el esquema PCR.
72	Knauf y col., 2009	III	Aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	319	B vs CI en 1ª línea	RG y SLP	Bendamustina superior: RG (68% vs 31%) RC (31% vs 2%) SLP 21,6 meses vs 8,3 meses (P = 0,0001)	B mejores RG, RC y SLP.
65	Fischer y col., 2012	II	Multicéntrico, prospectivo	117	B + R en 1ª línea	RG, SLP y toxicidad	RG 88% RC 23% SLE 34% (27 m)	BR efectivo y seguro en 1ª línea.
92	Hilmen y col. (CAM307), 2007	III	Aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, de superioridad	297 pacientes (146 alemtuzumab, 148 clorambucil)	Alemtuzumab vs clorambucil en 1ª línea	SLP Secundarios: TR, CR, SG	SLP alemtuzumab 14,6 (12,3-21,7) meses vs clorambucil 11,7 (9,9-13,2) HR 0,58 (0,435-0,775) TR 83,2% (76,2-88,8) vs 55,4% (47-63,6%) P < 0,0001* ORR = 3,99	Diferencia estadísticamente significativa en la SLP de 2,9 meses favorable a alemtuzumab respecto a clorambucil. Sin diferencias en la SG. SLP pacientes con delección de 17p: 10,7 meses con alemtuzumab y 2,2 meses con clorambucil (P = 0,4066)
66	Burger y col., 2015	III	Aleatorizado, abierto, multicéntrico, prospectivo	269 pacientes (1:1)	Ibrutinib vs clorambucil en 1ª línea (≥ 65 años y sin del 17p13.1)	SLP Secundarios: SG, TRG, tasa mejora hematológica (plaquetas, Hb), seguridad	SLP: obrutinib NA vs clorambucil 18,9 meses (HR = 0,16 [IC95% 0,09-0,28]; p < 0,001) SLP a 18 m: ibrutinib 90% vs 52% clorambucil	- Seguimiento medio de 18,4 meses. - Ibrutinib es superior a clorambucil en pacientes ≥ 65 años, sin delección 17p13.1, en términos de SLP y SG. - Los resultados son consistentes en los subgrupos de mayor riesgo (estadios Rai III

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivos	Resultados	Conclusiones
							<p>SG a 24 m: ibrutinib 98% vs clorambucil 85% (HR = 0,16 [IC 95% 0,05-0,56]; p = 0,001)</p> <p>TRG: ibrutinib 86% vs clorambucil 35% (p < 0,001)</p>	<p>y IV, delección 11q22.3 y cadenas no mutadas IGHV).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejora significativa en el grupo de ibrutinib en recuento plaquetario (77% vs 43%, p = 0,005) y hemoglobina (84% vs 45%, p < 0,001). - El efecto adverso más frecuente en el grupo de ibrutinib fue la diarrea (42%). Un 14% pacientes presentaron hipertensión (4% grado 3) y un 6% fibrilación auricular grado 2-3. - La interrupción del tratamiento fue más frecuente en el grupo clorambucil (9% vs 23%).
93	Burger y col., 2019	II	Aleatorizado, abierto, unicéntrico, prospectivo	208 pacientes (1:1)	Ibrutinib vs rituximab + Ibrutinib en ≥ 2 al	Tasa de SLP Secundarios: SG, TRG	<p>SLP a 36 meses: ibrutinib 86% vs R + ibrutinib 86,9% (HR = 1,04, IC95% 0,49-2,20, p = 0,912)</p> <p>SG a 36 m: ibrutinib 92% vs R + ibrutinib 89% (HR = 0,753 [IC95% 0,280-2,022])</p> <p>TRG: 92% en ambos brazos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se permite la inclusión de pacientes con delección 17p o mutación TP53 sin tratamiento previo (n = 27). - Añadir rituximab a ibrutinib en pacientes previamente tratados, o en pacientes naïf con del 17p o mutación TP53 no supone beneficio en términos de SLP ni de SG.
68	Woyach y col., 2018	III	Aleatorizado, abierto, multicéntrico, prospectivo	547 pacientes (1:1:1)	B + R vs ibrutinib vs rituximab + ibrutinib en 1 al (≥ 65 años)	SLP Secundarios: SG, seguridad	<p>SLP a 2 años: B + R 74% vs ibrutinib 87% (HR = 0,39 IC95% 0,26-0,58; p < 0,001)</p> <p>B + R 74% vs R + ibrutinib 88% (HR = 0,38 IC95% 0,25-0,59); p < 0,001)</p> <p>Ibrutinib vs R + I (HR = 1,00 IC 95% 0,62-1,62; p = 0,49)</p> <p>SG a 2 años: B + R 95% vs ibrutinib 90% vs R-ibrutinib 94% (p ≥ 0,65)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib es superior a B + R en 1ª línea, en términos de SLP. Añadir rituximab a ibrutinib no supone beneficio en SLP. - No hay diferencias en SG entre los 3 esquemas de tratamiento. - Las RAM grado ≥ 3 hematológicas fueron similares (B + R 41% vs ibrutinib 39%), pero las no hematológicas fueron superiores con ibrutinib (B + R 63% vs ibrutinib 74%).
94	Moreno <i>et al.</i>	III	Aleatorizado, abierto, multicéntrico, prospectivo	229 pacientes (1:1)	O + Ibrutinib vs O + CI	SLP	<p>SLP mediana (meses) O + I NA [95% CI 33, 6 –NA] vs O + CI 19, 0 [15, 1–22, 1] HR de 0,23 (95% CI 0,15–0,37; p < 0,0001)</p> <p>SLP a los 30 meses: O + I 79% (95% CI 70–85) vs O + CI 31% (23–40)</p>	
84	Fischer K. <i>et al.</i>	III	Aleatorizado, abierto, multicéntrico, prospectivo	432	Venetoclax-O vs clorambucil-O	SLP MRD	<p>SLP a los 24 meses venetoclax-O (88,2%[IC del 95%, 83,7% al 92,6%] vs CI-O 64,1% [IC 95%, 57,4% al 70,8%])</p>	

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivos	Resultados	Conclusiones
							MRD negativa a los 3 meses: venetoclax-O vs clorambucil-obinutuzumab en sangre periférica (75,5% vs 35,2%, P < 0,001)	
7	Goede V y col., 2014	III	Aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	781	CI vs O + CI vs R + CI 1L CIRS > 6 o CI 30-69	SLP TR SG	PFS: O + CI 26,7 meses vs CI 11,1 meses (HR = 0,18; IC95% 0,13-0,24; P < 0,001) y R + CI 16,3 meses vs CI 11 meses (HR = 0,44; IC 95% 0,34-0,57; P < 0,001) SG: O RC: O + CI 20,7% vs R + CI 7,0%,	- Diferencias significativas a favor de las combinaciones de anti-CD20 + CI vs CI en monoterapia. - En la población de estudio, la combinación de O + CI es superior a la combinación de R + CI.

RG: respuestas globales; RC: respuestas completas; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de acontecimiento; TTF: tiempo hasta el fracaso del tratamiento; TR: tasa de respuesta; ORR: tasa de respuesta global; F: fludarabina; CI: clorambucil; RFC: rituximab, fludarabina y ciclofosfamida; PCR: pentostatina, ciclofosfamida y rituximab; nPR: remisión parcial nodular; MRD: minimal residual disease = enfermedad mínima residual.

C. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA EN RECAÍDA O REFRACTARIA

La mayoría de pacientes con LLC presentarán una recaída o una progresión de la enfermedad después de una respuesta a una primera línea de tratamiento.

La indicación de iniciar el tratamiento de rescate se basa en los mismos criterios que para iniciar el tratamiento en primera línea.³² Muchos pacientes con recaídas asintomáticas se pueden monitorizar sin requerir tratamiento durante un periodo de tiempo. El IWCLL define como enfermedad refractaria la ausencia de respuesta o progresión en pacientes que habían conseguido una remisión completa o parcial después de un periodo de seis meses o más desde la última terapia recibida. En la elección del tratamiento de estos pacientes hay que tener en cuenta la comorbilidad asociada.

Antes de iniciar el tratamiento de rescate hay que evaluar la presencia de una alteración en p53 (del 17p/TP53), puesto que su incidencia tras una primera línea de tratamiento, especialmente inmunoterapia, aumenta sustancialmente y está presente en más del 30% de los pacientes en recaída después de inmunoterapia que incluya fludarabina.⁹⁵

C.1. Pacientes con LLC en recaída (p53 negativos)

Hasta la introducción de las terapias dirigidas con inhibidores de BTK e inhibidores de PI3K, se recomendaba la administración de un nuevo esquema de tratamiento con inmunoterapia, especialmente en los pacientes con comorbilidades en los que la duración de la respuesta a la primera línea de tratamiento hubiera sido superior a 36 meses,⁹⁶ con una media de supervivencia global de 51 meses tras la progresión de la enfermedad.

En la práctica clínica habitual, actualmente disponemos de las opciones de tratamiento con ibrutinib o R-venetoclax y hemos de elegir un tratamiento u otro en función de las situaciones clínicas especiales de cada enfermo. No se consideran candidatos a venetoclax los pacientes:

- Que presentan insuficiencia hepática grave.
- Con tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A durante la fase de escalada de dosis.

No se consideran candidatos a ibrutinib los pacientes:

- Que necesitan doble antiagregación, antiagregación + anticoagulación o anticoagulación con AVK que no se pueda sustituir por ACOD.
- Con antecedentes de fibrilación o aleteo auricular. Hay que tener cuidado si el paciente tiene antecedentes de otras arritmias cardíacas.
- Con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 15-30 ml/min o en diálisis).

En el ensayo clínico fase 3 RESONATE, en pacientes con LLC en recaída o refractarios,⁹⁷ ibrutinib, un inhibidor del receptor de célula B (BCR) a través de la inhibición de BTK, obtuvo la aprobación en esta indicación para pacientes con LLC en recaída después de inmunoterapia. Los resultados iniciales de este estudio, en el que se comparó ibrutinib vs ofatumumab en pacientes con LLC en recaída, después de una media de seguimiento de 9,4 meses, mostraron una mediana de SLP de 8,1 meses en el brazo control vs NA con ibrutinib, con una HR (IC95%) de 0,22. Las actualizaciones del estudio⁵⁸ confirmaron los excelentes resultados alcanzados (ver tabla).

También se pudo demostrar que si el tratamiento de rescate de pacientes con LLC en recaída o refractarios se efectúa de forma precoz con ibrutinib (segunda línea de tratamiento), la eficacia es mucho mayor y se traduce en una SLP significativamente más larga cuando el tratamiento con ibrutinib se realiza después de la primera línea de tratamiento vs ≥ 2 líneas de tratamiento previas.^{98,99}

El idelalisib, inhibidor de PI3K, asociado a rituximab también ha demostrado ser un tratamiento eficaz en pacientes con LLC en recaída o refractarios. En el ensayo clínico fase 3 (Studi 116), que comparaba un brazo control con placebo + rituximab vs un brazo experimental con idelalisib + rituximab, a las 24 semanas la SLP en el brazo experimental con idelalisib + rituximab fue del 93% vs 46% en el brazo control, con una HR (IC 95%) de 0,15.⁵⁶

No hay evidencia de que la asociación de quimioterapia en los inhibidores de BCR mejore la supervivencia global de los pacientes, por lo que en la actualidad no se recomienda utilizarla combinada.¹⁰⁰

Venetoclax es un inhibidor selectivo de Bcl2 que ha demostrado ser eficaz en pacientes con LLC en recaída o refractarios¹⁰¹ con altas tasas de respuestas globales y respuestas completas, independientemente de características clínicas como la edad o la presencia de enfermedad bulky y características biológicas como la presencia de alteraciones en p53 o el estatus mutacional de IGHV. Son estudios fase 1 y 2, con un corto seguimiento que no permiten disponer de datos maduros sobre tiempos de supervivencia, pero globalmente la SLP estimada a los 15 meses es del 66%.^{4,102-104} Se han publicado los resultados del estudio fase 3 MURANO, que compara venetoclax + rituximab vs rituximab + bendamustina en pacientes con LLC en recaída o refractarios a los dos, tres y cuatro años de seguimiento, que demuestran una SLP a los dos años del 84,9% en la rama experimental vs el 36,3% en la rama control¹⁰⁵ (ver tabla 3).

Los estudios pivotaes con ibrutinib, idelalisib y venetoclax demostraron su efectividad y tolerabilidad en enfermos de edad avanzada y en recaída.^{56,97,105} La lenalidomida, aunque es muy activa en el tratamiento de enfermos en recaída,¹⁰⁶ ha sido asociada a una alta mortalidad, particularmente en pacientes > 80 años y con comorbilidades.¹⁰⁷

Un análisis retrospectivo francés en enfermos de edad superior a 75 años tratados con ibrutinib en recaída describió que la mitad de ellos tuvieron que reducir la dosis o suspender transitoriamente el

ibrutinib durante el primer año. No obstante, se describieron buenas respuestas con SLP del 77% a los 12 meses.¹⁰⁸ Los efectos adversos autoinmunitarios del idelalisib parecen tener menor incidencia en la población de enfermos de edad avanzada y enfermos muy pretratados. En pacientes frágiles es especialmente importante el tratamiento de apoyo, como por ejemplo la administración de GCSF profiláctico, antibióticos y profilaxis de SLT siguiendo las recomendaciones de las guías generales.

Un nuevo escenario en el que pronto nos encontraremos son los pacientes que recaigan tras el tratamiento con un iBCR, ya sea como primera línea de tratamiento o como tratamiento de rescate. En esta situación, lo más recomendable es incluir a los pacientes en ensayos clínicos o, incluso, plantear tratamientos intensivos como el alotrasplante en pacientes jóvenes y refractarios a una terapia dirigida. El tratamiento en monoterapia con venetoclax en ensayos clínicos fase 2 ha demostrado ser eficaz como rescate en pacientes con LLC que progresan durante el tratamiento con un inhibidor de BCR.^{103,104} Ante una discontinuidad por intolerancia, lo más recomendable es intercambiar el fármaco inhibidor de BCR.¹⁰⁹

En la actualidad no disponemos de ningún tratamiento que haya demostrado eficacia en ensayos clínicos en pacientes doblemente refractarios o en recaída (a iBCR y a iBCL2). En estos pacientes, si no pueden ser incluidos en un ensayo clínico, existe la posibilidad terapéutica de practicar un tratamiento de rescate con inmunquimioterapia, especialmente en aquellos que no la habían recibido previamente. Esta estrategia terapéutica se puede reconsiderar con la incorporación de los nuevos tratamientos en desarrollo en el momento actual.

Con intención de tratamiento paliativo se plantea el uso de rituximab, clorambucil y corticosteroides puesto que pueden ofrecer respuestas parciales de corta duración pero con toxicidad moderada. Con rituximab en monoterapia se consiguen RP con una duración media de 20 semanas.¹¹⁰ Se recomienda tener en consideración la irradiación esplénica o de masas tumorales en pacientes con enfermedad voluminosa que presenten afectación de estructuras críticas.¹¹¹

Tabla 3. Estudios en pacientes con LLC en recaída o refractarios (segunda línea)

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivos	Resultados	Conclusiones
112	Fischer y col., 2009	Fase II, multicéntrico, prospectivo	78	B + R en 2ª línea	RG y toxicidad	RG 59% SLE 15% (24 m)	BR efectivo y seguro en 2ª línea.
77	Keating y col., 2002	Fase II, multicéntrico, prospectivo	93	Alemtuzumab	RC + RP	RC 9% nPR: 5% RP: 31% TR: 55%	Alemtuzumab especialmente eficaz en formas de alto riesgo, con toxicidad aceptable.
113	Robak y col., 2010	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	552	RFC vs FC en 2ª línea	SLP	RFC superior: RG (70% vs 58%) RC (24% vs 13%) SLP (p = 0,001)	RFC mejores RG, RC y SLP.
114	Wierda y col., 2006	Fase II, multicéntrico, prospectivo	177	FCR	RC TR	RC 25% nPR: 16% RP: 32% TR: 73%	FCR bien tolerado. Mielosupresión como principal EA.
19	Badoux y col., 2011	Fase II, multicéntrico, prospectivo	288	FCR	RC TR	RC 30% nPR: 14% RP: 30% TR: 74%	FCR bien tolerado. Mielosupresión como principal EA.
115	Wierda y col., 2011	Fase II, multicéntrico, prospectivo, pivotal	206	Ofatumumab	ORR SLP	ORR: 47% SLP: 5,5 meses	Bien tolerado incluso en población de mal pronóstico.
96	Constantine S. <i>et al.</i>	Fase II, abierto, prospectivo	300	FCR	Supervivencia (S) del tratamiento	S después progresión: 51 m S después tratamiento rescate: 43 m	Pacientes con una duración de la 1ª remisión < 3 años: peor S independientemente del tratamiento de rescate recibido, > 3 años: S + elevada
97	Byrd J. C. <i>et al.</i> , RESONATE	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, abierto	391	Ibrutinib vs ofatumumab en LLC R/R	SLP (1º) SG y RG (2º)	SLP: NA vs 8,1 m (HR 0,106; p < 0,0001) SG: datos inmaduros (HR 0,43; p = 0,0049) RG: 42,6% vs 4,1%, p < 0,001)	Ibrutinib superior a ofatumumab en LLC R/R en SLP, SG y respuestas incluso en pacientes de mal pronóstico.
116	Munir T. <i>et al.</i> , RESONATE	Fase III (actualización)	391	Ibrutinib vs ofatumumab en LLC R/R	SLP (1º) SG y RG (2º)	SLP meses: 44,1 [38,5-56,2] vs 8,1 meses (95% CI: 7,8-8,3 (HR: 0,148; 95% CI: 0,113-0,196; P < 0,0001) SG meses: 67,7 (95% CI: 61,0-NE vs 65.1 (95% CI: 50,6-NE) independientemente del cruce a ibrutinib (68%) (HR: 0,810; 95% CI: 0,602-1,091)	74 meses de seguimiento.
56	Furman R. <i>et al.</i>	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, doble ciego	220	Idelalisib + rituximab vs placebo + rituximab en recaída	SLP (1º) SG, RG y RC (2º)	SLP: NA vs 5,5 m (HR 0,15; p < 0,001) SG: 92% vs 80% a los 12 m (HR 0,28; p = 0,02) RG: 81% vs 13% (OR 29,92; p < 0,001) RC: solo hubo RP	I + R superior a R + P en SLP y SG, pero con un tiempo de seguimiento muy corto.

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivos	Resultados	Conclusiones
							Perfil toxicidad aceptable, pero se necesita más tiempo de seguimiento para valorar la seguridad de idelalisib a largo plazo.
100	Asher Chanan-kan <i>et al.</i>	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, doble ciego	578	Ibrutinib + B + R vs placebo + B + R en ≥ 2ª línea	SLP (1º) SG y RC (2º)	SLP: NA vs 13,3 m (HR 0,203 p < 0,0001) SG: NA en ninguno de los dos grupos (HR 0,628 p = 0,0598) RC: 86% vs 69% (p < 0,0001)	La adición de ibrutinib a la combinación R + B aumenta SLP sin incrementar SG. Perfil de toxicidad similar a la combinación R + B.
117	Seymour J. <i>et al.</i> <i>N Engl J Med 2018</i> <i>MURANO TRIAL</i>	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	389	Venetoclax + rituximab vs bendamustina + rituximab	mSLP (meses en mediana) (objetivo primario) SLP 2 años SLP 2 años (pacientes con delección 17p) SLP 2 años (pacientes sin delección 17 p) SG 2 años	NR vs 17 (HR 0,17; IC 95%, 0,11- 0,25; P < 0,001) 84,9% vs 36,3% (HR 0,17; IC 95%, 0,11- 0,25; P < 0,001) 81,5% vs 27,8% (HR 0,13; IC 95%, 0,05- 0,29) 85,9% vs 41% (HR 0,19; IC 95%, 0,12- 0,32) 91,9% vs 86,6% (HR 0,48; IC 95%, 0,25- 0,90; P < 0,05)	24 meses de seguimiento.
118	Kater Ap <i>et al.</i> <i>JCO 2019</i> <i>MURANO TRIAL</i>	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	389	Venetoclax + rituximab vs bendamustina + rituximab	mSLP (meses en mediana) (objetivo primario) SLP 3 años Pacientes con delección 17p o p53 y progresión Pacientes sin delección 17 p o TP 53 SG 3 años	NR vs 17 [HR], 0,16 [95% CI, 0,12 a 0,23]; P = 0,001 71,4% (95% CI, 64,8% a 78,1%) y 15,2% (95% CI, 9,1% a 21,4%). 10 (23,3%) 5 (6,4) HR, 0,50 (95% CI, 0,30 a 0,85); P = 0,0093	36 meses de seguimiento.
4	Stilgenbauer <i>et al.</i> <i>Lancet Oncol 2016</i>	Fase II, multicéntrico, un solo brazo, abierto	107	Venetoclax en LLC recaída o refractaria con delección de 17p	TRG % (IC 95%) (tasa de respuesta global)	79,4% (IC 95%, 70,5 - 86,6) Comité independiente	
103	Steven Coutre <i>et al.</i> <i>Blood, 2018</i>	Fase II, multicéntrico, un solo brazo, abierto	36	Venetoclax en LLC que progresan durante o después del tratamiento con idelalisib	Tasa de respuesta objetiva (ORR) % - RC/RCi - RP nodular - RP	67% (24/36) 6%/3% 0 58%	

Ref.	Autor	Tipo de estudio	n	Tratamientos (<i>experimental/ comparador</i>)	Objetivos	Resultados	Conclusiones
101	Roberts <i>et al.</i>	Fase I (escalada de dosis), abierto, multicéntrico, de escalada de dosis	56 (cohorte de escaldada de dosis con 8 grupos de dosis, rango 150-1.200 mg) 60 (cohorte de expansión)	Venetoclax en LLC o linfoma linfocítico pequeño refractario en recaída	Principal: seguridad, perfil farmacocinético y máxima dosis tolerada Secundario: tasa respuesta (TR)	Síndrome lisis tumoral (3/56 con 1 exitus) TR: 79% (92/116) con 20% RC SLP a 15 meses 69% (grupo dosis 400 mg)	Otros efectos adversos: diarrea leve (52%), infección del tracto respiratorio superior (48%), náuseas (47%) y neutropenia de grado 3 o 4 (41%).
104	Jones <i>et al.</i>	Fase II, abierto, multicéntrico	91	Venetoclax en LLC en recaída o refractaria después de ibrutinib	RG	65% (IC95% 53-74)	Análisis provisional. RG según criterios IWCLL (evaluada por investigador).

RG: respuesta global; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuesta; HR: hazard ratio.

c.2. Pacientes con 17p/TP53 mutado refractarios/en progresión que están recibiendo o han recibido tratamiento con ibrutinib/rituximab-idelalisib

En los pacientes refractarios/en recaída al tratamiento con ibrutinib/rituximab-idelalisib se recomienda un antagonista BCL-2 (venetoclax).¹¹⁹ Cuando los inhibidores del BCR o Bcl-2 están contraindicados, la única opción disponible que queda si el paciente no se puede incluir en un ensayo clínico es alemtuzumab (nivel de evidencia IIB).^{79,120-122} En el caso de pacientes menores de 65 años sin comorbilidad hay que considerar el alotrasplante con donante HLA idéntico y, excepcionalmente, un trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidéntico.

En diciembre de 2016, venetoclax recibió la aprobación condicional como agente único por la EME para el tratamiento en monoterapia de la leucemia linfática crónica (LLC) con delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o que han fallado tras el tratamiento con un BCRI y para pacientes sin estas anomalías que han fallado tanto en la quimioinmunoterapia como en un BCRI.

Los datos referentes a eficacia y seguridad de venetoclax provienen de ensayos prospectivos de un solo brazo con unas altas tasas de respuesta como terapia única y de un ensayo aleatorizado que demostró una ventaja de supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) para venetoclax más rituximab en comparación con bendamustina más rituximab.^{4,102,104,119} Las comparaciones no aleatorizadas sugieren tasas de respuesta completa más altas cuando venetoclax se combina con rituximab.^{105,117} Pese a la existencia de ensayos clínicos que apoyan el uso de venetoclax en terapia de combinación, en el momento actual solo está aceptado utilizarlo como agente único.

Se realizó un ensayo en fase II, de un solo brazo, que evaluó venetoclax en 153 pacientes con LLC en recidiva o refractaria con delección de 17p y 5 pacientes con LLC sin tratamiento previo con delección de 17p.^{104,119} La mayor parte fueron hospitalizados debido a la dosis inicial y el aumento gradual de la dosis según lo recomendado según comorbilidades y todos recibieron profilaxis para SLT (ver manejo en el anexo 2). En una media de seguimiento de 27 meses, la ORR fue del 77% (20%), con un tiempo medio para la primera respuesta de un mes (rango de 0,5 a 4,4 meses) y una duración estimada de la respuesta de 33 meses. A los dos años, la SLP y la SG estimadas eran del 54% y el 73%, respectivamente. Se registraron 53 muertes en el estudio, 44 por progresión de la enfermedad, una probablemente debido al tratamiento y el resto se consideraron no relacionadas. Estos resultados confirman que venetoclax presenta beneficios en pacientes con delección 17p.

Un estudio multicéntrico, fase II, abierto, evaluó la eficacia de venetoclax en 91 pacientes con LLC muy pretratada que recidivaron o fueron refractarios a ibrutinib.¹²³ La ORR fue del 65% (9% completa) y similar entre los pacientes con y sin anomalías genéticas de alto riesgo (por ejemplo, mutaciones, delección 17p o TP53). Con una mediana de seguimiento de 14 meses, la SLP y la SG estimadas a los 12 meses fueron del 75% y el 91%. La media de SLP fue de 25 meses. En una comunicación separada

de este ensayo, venetoclax se asoció a una tasa de respuesta similar (67% ORR, < 1% completa) y una SLP estimada a los 12 meses (79%) entre 36 pacientes con recaída después de idelalisib.¹⁰³

En un estudio fase 3, multicéntrico, abierto, que incluyó a 389 pacientes con LLC en recaída o refractaria, se compararon de forma aleatoria 6 ciclos de bendamustina más rituximab con dos años de venetoclax más seis meses de rituximab.¹⁰⁵ No se permitió cruzar a venetoclax en el momento de la progresión. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, venetoclax más rituximab obtuvieron una SLP estimada más alta a los dos años (85 versus 36%) y SG (92 versus 87%). El beneficio se mantuvo en varios análisis de subgrupos, incluidos los pacientes con enfermedad de alto riesgo y los adultos de edad avanzada. El junio de 2018, la FDA aprobó el tratamiento con venetoclax durante 2 años combinado con rituximab en pacientes con LLC o LLBD, con o sin delección 17p que hayan recibido por lo menos una terapia previa.¹²⁴ Las toxicidades más comunes de cualquier grado con venetoclax fueron neutropenia (61%), diarrea (40%), náuseas (21%), anemia (16%), fatiga (18%), infección del tracto respiratorio superior (22%) y trombocitopenia (13%). Se observaron acontecimientos adversos graves en el 46% de los pacientes y se produjeron acontecimientos adversos fatales en el 5%.

Es importante valorar cuidadosamente el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes que han de iniciar tratamiento con venetoclax y realizar una profilaxis adecuada de este síndrome, así como una monitorización estricta de los pacientes. Por otra parte, también es importante respetar la estrategia de inicio recomendada con una escalada de dosis a lo largo de cinco semanas (ver anexos 2 y 4).

Con intención de tratamiento paliativo se plantea el uso de rituximab, clorambucil y corticosteroides porque pueden ofrecer respuestas parciales de corta duración con toxicidad moderada. Se recomienda tener en consideración la irradiación esplénica o de masas tumorales en pacientes con enfermedad voluminosa que presenten afectación de estructuras críticas.¹¹¹

RECOMENDACIÓN A LA RECAÍDA:

A) Pacientes con LLC en recaída o refractarios a inmunoterapia (p53 negativos):

1ª opción

R-venetoclax durante 24 meses nivel de evidencia IA o ibrutinib (según PHF) nivel de evidencia IA.

No deben considerarse candidatos a venetoclax los pacientes:

- Que presentan insuficiencia hepática grave.
- Con tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A durante la fase de escalada de dosis.

No se consideran candidatos a ibrutinib los pacientes:

- Que necesitan doble antiagregación, antiagregación + anticoagulación o anticoagulación con AVK que no se pueda sustituir por ACOD.
- Con antecedentes de fibrilación o aleteo auricular. Hay que tener cuidado en caso de antecedentes de otras arritmias cardíacas.
- Con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 15-30 ml/min o en diálisis).

2ª opción

Pacientes no candidatos a tratamiento con ibrutinib o venetoclax (en función del caso):

Rituximab-idelalisib (según PHF) (nivel de evidencia IA).

Venetoclax en monoterapia (en IR valorar el riesgo de SLT).

En pacientes con administración discontinua del inhibidor de BCR (ibrutinib o idelalisib) por intolerancia o toxicidad, intercambiar el fármaco por otro inhibidor de BCR (en ensayo clínico o según circuito asistencial correspondiente → aprobación PHF o Subcomité de Medicamentos Especiales) o venetoclax (según PHF).

Tratamiento paliativo: rituximab, clorambucil y corticosteroides.

B) Recaída con alteraciones en p53 en pacientes que han recibido tratamiento con ibrutinib/rituximab-idelalisib:

1ª opción

En los pacientes refractarios/en recaída a ibrutinib/rituximab-idelalisib se recomienda un antagonista BCL-2 (R-venetoclax o venetoclax en monoterapia (según PHF)) nivel de evidencia IA.

2ª opción

Valorar individualmente el tratamiento paliativo que hay que instaurar.

D. PAPEL DEL TRASPLANTE

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico se consideraba hasta hace poco la única estrategia actual capaz de inducir curación en la LLC a través del efecto del injerto contra el tumor. Aproximadamente, de uno a dos tercios de los pacientes con LLC de alto riesgo se pueden curar con este procedimiento. Diferentes trabajos estiman que la SG a los cinco años después de un TPH alogénico se sitúa entre el 48 y el 70% (tabla 3). Ninguno de estos estudios es randomizado, la mayoría son estudios fase II y retrospectivos. No obstante, es un procedimiento que se asocia a una importante morbilidad y mortalidad y que, por lo tanto, debe considerarse únicamente en enfermos con una LLC de muy alto riesgo que presumiblemente les acortará la vida.¹²⁵

Si bien hace unos años se había utilizado, no hay evidencia de que el TPH autogénico se asocie a una mejor supervivencia en pacientes con LLC^{126,127} y no debería practicarse fuera del contexto investigacional, excepto en algún enfermo muy seleccionado (por ejemplo con síndrome de Richter).

Ante la falta de estudios aleatorizados que exploren la eficacia del TPH alogénico en la LLC, en 2007 un grupo de expertos de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) estableció los criterios de indicación de este tratamiento.^{128,129} Según estas recomendaciones, se establece el TPH alogénico de donante emparentado idéntico o con una diferencia y el de donante no emparentado idéntico como tratamiento estándar en pacientes con LLC de mal pronóstico, menores de 70 años, sin comorbilidades importantes y con disponibilidad de donante.

Los criterios para indicar el alotrasplante con acondicionamiento no mieloablativo previamente a la aparición de los nuevos fármacos son los siguientes:

- Resistencia inicial a los análogos de las purinas en monoterapia o recaída en un periodo inferior a 12 meses después de haber finalizado este tratamiento.
- Citogenética de mal pronóstico: delección 17p/mutación p53 aunque que el paciente esté en remisión completa.
- Recaída dentro de los 24 meses posteriores a la terapia combinada que incluya análogos de las purinas o TPH autogénico.

Hay otras posibles indicaciones para el TPH alogénico sobre las que no existe consenso universal entre los expertos (citogenética de mal pronóstico [delección (11q)], gen IgH VH no mutado...), por lo que no podemos establecer una recomendación clara al respecto. La indicación en la que hay más consenso actualmente es el síndrome de Richter, especialmente cuando el origen de la proliferación es el mismo clon que el de la LLC.¹³⁰

Con la irrupción de las terapias orales inhibitoras de vías metabólicas, el pronóstico de estos pacientes ha cambiado radicalmente, por lo que el TPH alogénico se va posicionando en los algoritmos terapéuticos de forma más tardía y para pacientes de muy alto riesgo. En pacientes en los que fallan los inhibidores de vías metabólicas, el pronóstico de la LLC es malo. Dado que la probabilidad de SLP

con los inhibidores de BCL-2 después del fracaso de un iBCR es de alrededor de 2-3 años, el TPH se plantea como una opción en este contexto. Por otra parte, también hay que valorar los riesgos del procedimiento tanto en función de las preferencias y características del paciente (comorbilidades, edad...) como del donante (emparentado/no emparentado, grado de identidad HLA con el receptor).^{125,131}

En una experiencia de EBMT, los pacientes se estratifican según el riesgo del TPH como:

- Buen pronóstico del TPH: menores de 50 años, no han recibido un TPH autogénico previo, LLC en remisión en el momento de practicar el TPH y donante emparentado idéntico con emparejamiento de sexo favorable (donante hombre para hombres, donante hombre o mujer para mujeres).
- Mal pronóstico del TPH: hombre con enfermedad activa en el momento de practicar el TPH con donante no emparentado femenino.¹³²

El estadio de la enfermedad en el que el paciente inicia el proceso de trasplante es el principal determinante para los resultados de este procedimiento. Siempre que sea posible hay que procurar que el paciente se someta al trasplante en respuesta, aunque sea con una terapia experimental dentro de un ensayo clínico. En los pacientes que no consigan respuesta, es decir, refractarios a los tratamientos o con una carga tumoral elevada hay que desestimar el procedimiento. Por otra parte, el TPH alogénico parece capaz de neutralizar el impacto negativo de la citogenética adversa en la supervivencia de los pacientes con LLC.^{133,134} La exposición previa a iBCR no parece tener impacto negativo en la evolución de los pacientes sometidos a TPH.¹³⁵

El CIBMTR ha desarrollado recientemente, con 606 pacientes con LLC que recibieron un TPH alogénico con acondicionamiento no mieloablativo, un índice pronóstico que permite estratificar a los enfermos en cuatro grupos de riesgo con expectativas diferentes. Estos datos permiten dar una información más precisa a los pacientes con LLC que se han de someter a un TPH alogénico.¹³⁶

En general se recomienda un acondicionamiento no mieloablativo con quimioterapia de menor intensidad. Hasta ahora no se dispone de evidencia sólida de que un acondicionamiento más intensivo aporte un mejor control de la enfermedad y, en cambio, se sabe que conlleva mayor morbimortalidad.¹²⁷ La mortalidad esperada relacionada con el TPH es del 44% aproximadamente con acondicionamiento mieloablativo y del 15-25% con acondicionamiento no mieloablativo.¹²⁸ No obstante, se puede considerar como una opción por su potencial efecto beneficioso en pacientes jóvenes, sin comorbilidades y con elevada carga tumoral.

Los acondicionamientos no mieloablativos se pueden diferenciar en acondicionamientos de intensidad reducida (análogo de las purinas más un alquilante [busulfán o melfalán]) y acondicionamientos no mieloablativos (irradiación corporal total 200 cGy asociados o no a un análogo de las purinas). No obstante, en un reciente estudio retrospectivo del grupo de EBMT no se han detectado diferencias

significativas en supervivencia libre de enfermedad, recaída o mortalidad relacionada con el trasplante.¹³⁵ El acondicionamiento más frecuentemente utilizado es con fludarabina 30 mg/m²/d iv en 30 minutos del día -8 al día -4 (dosis total 150 mg/m²) y melfalán 70/m²/d iv en 15 minutos días -3 y -2 (dosis total 140 mg/m²). También se han explorado modificaciones de este acondicionamiento básico con la incorporación de anticuerpos monoclonales o policlonales (rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, timoglobulina, etc.).¹³⁷ Sin embargo se desaconseja el uso de depleción T (*in vivo* con alemtuzumab o *ex vivo*) dado que incrementa el riesgo de recaída, siempre elevado en esta patología.^{134,138} La fuente de progenitores más utilizada es la sangre periférica, si bien la de médula ósea no ha demostrado inferioridad de resultados.

Cómo sabemos, retrasar la indicación del TPH alogénico puede ir en detrimento de la supervivencia del paciente, por lo que es importante considerar de forma precoz esta opción en pacientes de muy alto riesgo. No obstante, se ha demostrado que los pacientes que han recibido tres o menos líneas de tratamiento previo al TPH presentan una mejor SLM que los que han recibido más de tres.^{133,139}

Por último, hay que tener en cuenta la necesidad de asociar el tratamiento quimioterápico a la profilaxis para la enfermedad del injerto contra el huésped, que habitualmente consiste en un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús y una pauta corta de metotrexato).

En pacientes que no dispongan de donante emparentado o no emparentado idéntico y con indicación de aloterapia, una aproximación posible de la que empieza a haber evidencia con resultados prometedores es el TPH con progenitores haploidénticos y profilaxis de enfermedad del injerto contra el huésped con ciclofosfamida post-TPH más un inhibidor de la calcineurina.¹⁴⁰

Recomendaciones de tratamiento

En la indicación de TPH (alogénico) a un paciente con LLC debe tenerse en cuenta:¹⁴¹

- Los riesgos asociados al TPH (comorbilidades y edad del paciente [< 65 a], características del donante) y a las preferencias del paciente.
- El riesgo de transformación a síndrome de Richter.
- El riesgo de fracaso en el siguiente tratamiento de rescate que se administrará cuando la enfermedad progrese de nuevo.
- El riesgo de resultados pobres con alo-TPH (elevada carga tumoral en el TPH o enfermedad muy resistente).

El TPH alogénico debe valorarse en:

- Pacientes con LLC de mal pronóstico (citogenética/biología molecular de mal pronóstico [del 17p/TP53; SF3B1; NOTCH1], refractariedad a quimioinmunoterapia...) que han progresado bajo iBCR y que consiguen una respuesta parcial o completa con un inhibidor de BCL-2 (venetoclax).
- Pacientes con síndrome de Richter que han demostrado quimiosensibilidad (RC o RP).

No se tienen que incluir en ningún caso en un programa de TPH los pacientes con alteración TP53 o con quimiorrefractoriedad que responden a un primer iBCR, o aquellos que han necesitado cambiar de inhibidor de vía metabólica por intolerancia o toxicidad pero que mantienen la respuesta. En pacientes jóvenes diagnosticados de LLC con factores de mal pronóstico es importante practicar el tipaje HLA del enfermo y de los familiares a fin de tener identificado un potencial donante.

Tabla 3. Estudios en pacientes con LLC receptores de TPH alogénico

	Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivos	Resultados	Conclusiones
142		Kharfan-Dabaja <i>et al.</i> , 2012	Modelo de decisión de Markov	Metaanálisis		Alo-TPH (AIR)/Quimioterapia convencional	MNR ORR Muerte por recaída Media de supervivencia	21% vs 8% 81% vs 57% 70% vs 86% 35 m vs 25 m	El TPH parece superior en términos de supervivencia global, pero no queda claro que las poblaciones sean comparables.
143		Herth <i>et al.</i> , 2014	Unicéntrico	Retrospectivo	83/14	Alo-TPH (donante)/Quimioterapia convencional (no donante)	DNE SG Media de supervivencia	78% vs 55% a 2 a No alcanzada vs 30,6 m	El alo-TPH mejora la SG de los pacientes con LLC de alto riesgo.
144		Poon <i>et al.</i> , 2015	Unicéntrico	Retrospectivo	20/32	Alo-TPH (AIR)/Quimioterapia convencional	SG	64% vs 25% a 2 a	LLC con delección 17p. Dos grupos no comparables.
133		Van Gelder <i>et al.</i> , 2017	Multicéntrico EBMT (Registro)	Retrospectivo	197	Alo-TPH	SLP (8 a) MNR (8 a)	57% (DE) 16% (DE)	Menores de 50 años. Citogenética de mal pronóstico (del 17p o del 11q).
132,139		Schetelig <i>et al.</i> , 2017 Van Gelder <i>et al.</i> , 2017	Multicéntrico EBMT (Registro)	Retrospectivo	2.589	Alo-TPH	OS2 a/5 a/10 a) SLP (2 a/5 a/10 a) MNR (2 a/5 a/10 a)	62%/45%/35% 49%/35%/28% 30%/36%/40%	↑MNR: ↑edad, ↑ECOG, disparidad HLA, mismatch sexo D/R. ↑SLP: ↓edad, ↓ECOG, no auto-TPH previo, RC/RP al TPH, no mismatch sexo desfavorable.
		Sorró <i>et al.</i> , 2008 (Fred Hutchinson CC)	Unicéntrico (II)	Prospectivo	82	Alo-TPH	OS (5 a) SLP (5 a) MNR (5 a)	50% 39% 23%	DE/DNE EICRa III-IV: 20% EICR crónico severo: 53%
134,138		Dregger <i>et al.</i> , 2010, 2013 (German CLL Study Group)	Multicéntrico (II)	Prospectivo	90	Alo-TPH	OS (6 a) SLP (6 a) MNR (6 a)	58% 36% 23%	DE/DNE EICRa III-IV: 14% EICR crónico severo: 55%
145		Khoury <i>et al.</i> , 2011 (MD Anderson CC)	Unicéntrico	Prospectivo	86	Alo-TPH	OS (6 a) SLP (6 a) MNR (6 a)	51% 36% 17%	DE/DNE EICRa III-IV: 7% EICR crónico severo: 56%
145		Brown <i>et al.</i> , 2013 (Dana Farber CI)	Unicéntrico	Prospectivo	76	Alo-TPH	OS (6 a) SLP (6 a) MNR (6 a)	63% 43% 16%	DE/DNE EICRa III-IV: 17% EICR crónico severo: 48%
140		Van Gorkom <i>et al.</i> , 2018	Multicéntrico EBMT (Registro)	Retrospectivo	117	Alo-TPH (haploidéntico)	OS (2 a/5 a) SLP (2 a/5 a) MNR (2 a/5 a)	48%/38% 32%/31% 40%/44%	Mejores resultados con ciclofosfamida post-TPH.
135		Andersen <i>et al.</i> , 2019	Multicéntrico EBMT (Registro)	Retrospectivo	432 RIC (346)/NMA (86)	Alo-TPH (RIC/NMA)	OS (5 a) SLP CIR MNR	46%/ 52% 38%/43% 28%/25% 35%/32%	Resultados similares con acondicionamiento RIC que NMA.

Anexo 1. SEGUIMIENTOS

ICOSEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO

Válido mientras el paciente no presente progresión de la enfermedad

Mes	Perfil básico bioquímico. Hematología**.	LDH suero, urato suero, beta2 microglobulina suero, proteínas, proteinograma, test de Coombs	TC tórax y abdomen*
3	x		
6	x	x	
9	x		x
12	x	x	
16	x	x	
20	x		
24	x	x	
30	x	x	
36	x		
42	x	x	
48	x		
54	x	x	
60	x		

* Solo en casos con grandes masas adenopáticas. Antes de iniciar un tratamiento con riesgo de producir SLT, practicar TC para valoración. Ante la sospecha de un SR se aconseja realizar un estudio con PET/TC. Este estudio, además, puede ser útil para determinar la zona que hay que biopsiar (la lesión con mayor actividad glicídica) para obtener el diagnóstico de la transformación.

** Valorar la determinación de inmunoglobulinas inicial y, en el caso de pacientes con infecciones recurrentes, efectuar el seguimiento. Al principio del tratamiento es conveniente disponer de serologías de VHB y VHC.

Seguimientos requeridos por el Programa de armonización farmacoterapéutica (PHF)

Mes	ECOG	Alteraciones genéticas (del 17 p, mut TP53)	Estadio Binet/Rai	Tratamientos previos practicados y número	Anamnesis y exploración física	Respuesta	Motivo de discontinuidad. (si procede)	TC
Ibrutinib en 1ª línea								
Inicio	x	x	x					
Cada 3 meses y al final	x					x	x	
Ibrutinib en recaída*								
Inicio	x	x	x	x				
Cada 3 meses y al final	x					x	x	
Inicio**	x		x	x (solo número)	x			
Cada 3 meses y al final	x				x	x (iWLLC)	x	x
Inicio	x	x	x	x				
Cada 3 meses y al final	x					x	x	

*También se requiere si el paciente es candidato a recibir fludarabina.

**También se requiere. Descartar transformación prolinfocítica o síndrome de Richter. Evaluar la necesidad de tratamiento (liCLL, 2008). Registro de efectos adversos, Prueba de imagen con TC al final del tratamiento o antes según criterio clínico.

ANEXO 2. Esquemas de tratamiento recomendados

Fármacos y dosificación	Frecuencia
RFC. Ciclo 1 RITUXIMAB 375 mg/m ² /día IV día 1 FLUDARABINA 25 mg/m ² /día IV 30 min, días 1-3 CICLOFOSFAMIDA 250 mg/m ² /día IV, días 1-3	Cada 28 días
RFC. Ciclo 2-6 RITUXIMAB 500 mg/m ² /día IV día 1 FLUDARABINA 25 mg/m ² /día IV 30 min, días 1-3 CICLOFOSFAMIDA 250 mg/m ² /día IV, días 1-3	Cada 28 días
BENDAMUSTINA. Ciclos 1-6 BENDAMUSTINA 100 mg/m ² /día IV, días 1 y 2	Cada 28 días x 6 ciclos
RITUXIMAB 375 mg/m ² /día IV día 1, ciclo 1 RITUXIMAB 500 mg/m ² /día IV día 1, ciclos 2-6 BENDAMUSTINA. Ciclos 1-6 BENDAMUSTINA 90 mg/m ² /día IV, días 1 y 2	Cada 28 días x 6 ciclos
CLORAMBUCIL SEMANAL CLORAMBUCIL 10 mg/m ² /día x 7 días	Cada 28 días
CLORAMBUCIL INTERMITENTE CLORAMBUCIL 0,4-0,8 mg/kg/día DU	Cada 15 o 30 días
CLORAMBUCIL CONTINUO: CLORAMBUCIL 4-8 mg/día OR (0,1 mg/kg/día)	Cada 3-6 semanas
CLORAMBUCIL PDN CLORAMBUCIL 10-12 mg/m ² /día x 7 días PREDNISONA 50 mg/día OR días 1-4	Cada 28 días
IBRUTINIB 420 mg/día	Cada 28 días
OB. Ciclo 1: 1.000 mg días 1, 8 y 15 (el primer día es conveniente la administración en dos dosis, 2 días consecutivos (100 + 900)) Ciclo 2-6: 1.000 mg día 1 CLB. Ciclos 1-6: 0,5 mg/kg días 1 y 15	Ciclos de 28 días
Venetoclax*	

Dadas las precauciones particulares que hay que observar, consultar a los farmacéuticos del Servicio de Farmacia antes de iniciar el tratamiento con cualquiera de las nuevas terapias (incluidos ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax...) a fin de prever posibles interacciones farmacológicas. Si es necesario reajustar la medicación de base del paciente, consultar al especialista pertinente (por ejemplo, el cardiólogo) para optimizar el tratamiento y efectuar un seguimiento de los posibles efectos secundarios de las nuevas terapias.

*Venetoclax se presenta en comprimidos de 10 mg, 50 mg y 100 mg. La dosis inicial es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis debe aumentarse de forma gradual durante un periodo de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg, para reducir progresivamente la masa tumoral y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Hay que estimar el riesgo del paciente antes del inicio de la terapia. El tratamiento ha de continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente no lo tolere. Se desconoce, por lo tanto, la duración óptima del tratamiento y no se dispone de recomendaciones de discontinuidad en pacientes que alcancen una remisión completa con EMR negativa.¹⁴⁷

Tabla 4. Esquema de ajuste de dosis al inicio del tratamiento con venetoclax

Semana	Dosis diaria de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 y posteriores	400 mg

El riesgo de SLT aumenta con la masa tumoral y la disfunción renal, por lo que antes de iniciar la administración de venetoclax hay que evaluar la masa tumoral y practicar un análisis bioquímico de sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) previo a cada aumento de dosis y durante la fase de ajuste a fin de corregir las anomalías preexistentes. Los agentes hipouricémicos (alopurinol o rasburicasa) se empiezan a administrar de dos a tres días antes de venetoclax. El paciente tiene que estar muy bien hidratado. Se recomienda que beba entre 1,5 y 2 l de agua diarios, 2 días antes y durante la fase de ajuste de la dosis. Hay que valorar la hidratación endovenosa en pacientes en los que no se pueda asegurar una adecuada hidratación por vía oral. Venetoclax no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y pacientes en diálisis).

Los pacientes de bajo riesgo (es decir, con todos los ganglios linfáticos < 5 cm y recuento absoluto de linfocitos [RAL] < 25 x 10⁹/l) se pueden tratar de forma ambulatoria con hidratación oral (1,5 a 2 litros), alopurinol y estudios de laboratorio frecuentes (predosis, 6 a 8 horas y 24 horas).

Los pacientes de riesgo medio (es decir, con algún ganglio linfático de 5 cm a 10 < cm o RAL ≥ 25 x 10⁹/l) se pueden tratar de forma ambulatoria o ingresados según las comorbilidades que presenten. Hay que valorar la hospitalización de los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min para un mejor control e hidratación intravenosa. El alopurinol se utiliza como agente hipouricémico.

Los pacientes de alto riesgo, es decir, con algún ganglio linfático ≥ 10 cm o algún ganglio linfático ≥ 5 cm y RAL ≥ 25 x 10⁹/l, se han de hospitalizar durante dos o tres días (primeras dosis a los 20 mg y 50 mg), lo que permite realizar estudios de laboratorio más frecuentes (predosis, 4, 8, 12 y 24 horas) y la administración de fluidos tanto orales (1,5 a 2 litros) como intravenosos (150 a 200 ml/h según tolerancia). Aunque la mayoría de pacientes reciben alopurinol como agente hipouricémico, es preferible administrar rasburicasa si el ácido úrico está elevado inicialmente.

Los desequilibrios electrolíticos deben corregirse inmediatamente. La dosis siguiente de venetoclax no se ha de administrar hasta que se hayan valorado los resultados del análisis bioquímico de la sangre al cabo de 24 horas. Hay que practicar el mismo análisis bioquímico de la sangre al inicio de la dosis de 50 mg y en los siguientes incrementos de dosis en el caso de pacientes que siguen con riesgo de SLT.

Anexo 3. INFECCIONES

Las infecciones son la causa de aproximadamente el 50% de las muertes de pacientes con LLC, por lo que hay que practicar una buena profilaxis antibiótica¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ (no se recomienda la profilaxis con antibióticos a dosis bajas).

La predisposición a sufrir infecciones se debe en parte a los tratamientos utilizados, que son especialmente inmunodepresores, pero también a características intrínsecas de la enfermedad:

- Hipogammaglobulinemia.
- Alteración funcional de los linfocitos T y natural *killer* (NK).
- Neutropenia y/o alteración funcional de los neutrófilos.
- Déficits en la actividad del complemento.
- Alteraciones funcionales de los monocitos.
- Defectos en la inmunidad de las barreras mucosas.

Existen varios factores que se han asociado a un intervalo corto de enfermedad hasta la primera infección y a un aumento de mortalidad relacionada con la infección, entre los que encontramos la presencia de región VH de las inmunoglobulinas no mutada y las alteraciones de P53 y CD38 +.¹⁴⁸ Pero el riesgo de infección es más elevado en los pacientes con enfermedad más avanzada que en los que no han requerido tratamiento. El espectro de las infecciones también varía en función del tratamiento utilizado.¹⁵⁰

Las guías IDSA-ASCO recomiendan la profilaxis con cotrimoxazol en pacientes que reciben esquemas de quimioterapia que se asocian a un aumento del 3,5% del riesgo de contraer una neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.¹⁵¹ Es recomendable valorar asimismo la profilaxis en la enfermedad recurrente o refractaria.

Tratamiento convencional con esquemas que incluyen agentes alquilantes: infecciones bacterianas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros). El foco de las infecciones suele ser respiratorio. La profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es obligada (EME), así como el seguimiento mensual de la reactivación de CMV.

Tratamiento con análogos de las purinas (p. ej., fludarabina). Estos fármacos han alterado el espectro de las infecciones añadiendo a las típicas infecciones bacterianas infecciones oportunistas (*Listeria*, micobacterias, *Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, toxoplasma y virus de la familia herpes [citomegalovirus, varicela zóster, herpes simple]). El uso simultáneo de glucocorticoides, la ausencia de respuesta y el número elevado de tratamientos previos aumentan mucho el riesgo de infecciones oportunistas.

Tratamiento con terapias dirigidas. Ibrutinib aumenta el riesgo de infección grado ≥ 3 alrededor del 10% en primera línea. En enfermedad recurrente, el porcentaje asciende considerablemente hasta el 60%. Sin embargo, cuando la enfermedad mejora y, por lo tanto, también la inmunidad humoral, el riesgo de infecciones disminuye. Se han reportado casos de infección por *Pneumocystis jiroveci* asociados a ibrutinib en monoterapia. La asociación de ibrutinib con quimioterapia intensiva se ha asociado a un alta carga de aspergilosis invasiva. En cuanto a idelalisib, su uso se ha asociado a acontecimientos adversos autoinmunes significativos, incluidas neumonitis, hepatitis y colitis. Estos cuadros se presentan a menudo de forma no diferenciada, por lo que requieren una gestión inicial con antimicrobianos de amplio espectro e investigación de posibles patógenos. La combinación de illelalisib con quimioinmunoterapia aumenta el riesgo de infección (se han reportado cifras de alrededor del 14-20%) y es comparable a rituximab en monoterapia. Tras la revisión normativa de los medicamentos europeos, la Agencia Europea recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y seguimiento mensual de la reactivación de CMV.¹⁵² En último lugar, venetoclax se asocia a neutropenia grado 3 o superior en el 40-50% de los pacientes. La combinación de rituximab con venetoclax aumenta considerablemente el riesgo de infecciones.¹⁵³ Hay que tener presente la posibilidad de utilizar factores de crecimiento hematopoyético como profilaxis secundaria de las infecciones.

Las inmunoglobulinas han demostrado reducir la incidencia de infecciones bacterianas graves, pero no de las fúngicas ni víricas.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

Se recomienda valorar individualmente la reposición con inmunoglobulinas como tratamiento profiláctico de infecciones bacterianas en pacientes con infecciones graves o recurrentes de tipo bacteriano y que no responden al tratamiento antimicrobiano (≥ 1 infección grave en los últimos 12 meses o ≥ 2 en los últimos 6 meses que requieran hospitalización y administración de antibiótico IV o prolongada),^{157,158} especialmente en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria y nivel sérico de IgG < 4 g/l (excluida paraproteína).

La dosis inicial recomendada es de 0,4 g/kg cada 3-4 semanas durante 1 año, si bien se puede aumentar en caso de infecciones graves (0,6 g/kg) o reducir si el paciente se mantiene libre de episodios de infección (0,2 g/kg). El tratamiento con inmunoglobulinas no debe mantenerse si no hay beneficio clínico. Si después de un año de tratamiento los niveles de IgA e IgM se normalizan, se puede intentar suspender el tratamiento con inmunoglobulinas.¹⁵⁸

Anexo 4. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una alteración metabólica causada por la destrucción de un gran número de células neoplásicas de proliferación rápida. Se caracteriza por hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. También se puede desarrollar acidosis y con frecuencia se presenta insuficiencia renal aguda.

El paciente puede presentar hiperuricemia en el momento de la QT. El aumento de los niveles séricos de ácido úrico procedentes de los ácidos nucleicos causa un ambiente local ácido que puede determinar la precipitación de ácido úrico en la médula y en los túbulos colectores del riñón provocando insuficiencia renal (IR). La acidosis láctica y la deshidratación pueden contribuir asimismo a la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales. El hallazgo de cristales de ácido úrico en la orina es una clara evidencia de nefropatía por ácido úrico. Hay que monitorizar la función renal y los valores de ácido úrico para prevenirla en los pacientes que reciben tratamiento con fludarabina y/o anticuerpos monoclonales.

La liberación del fosfato intracelular procedente de la lisis tumoral puede causar hiperfosfatemia y una depresión recíproca del calcio sérico que provoca irritabilidad neuromuscular y tetania. La deposición de fosfato de calcio en el riñón y la hiperfosfatemia también pueden causar insuficiencia renal. Por otra parte, el potasio es el catión intracelular principal y la destrucción masiva de las células malignas puede dar lugar a hiperpotasemia. Esta, en pacientes con insuficiencia renal, puede producir rápidamente arritmias ventriculares y muerte súbita.

El reconocimiento y prevención de los riesgos son los pasos más importantes en el manejo de este síndrome. Actualmente hay desacuerdo respecto al riesgo de SLT de los pacientes con LLC y la prevención con agentes hipouricémicos, además de la hidratación de los pacientes. Posiblemente, el tratamiento tiene que ser individualizado y basado en el recuento de leucocitos circulantes, el estado de la médula la ósea y la función renal.

El enfoque preventivo estándar consta de la administración de alopurinol, alcalinización urinaria e hidratación agresiva. En algunos casos concretos, en pacientes de alto riesgo para la profilaxis del síndrome de lisis tumoral, con niveles elevados de uratos, leucocitosis elevada y/o grandes volúmenes tumorales y alteraciones de la función renal, se puede considerar excepcionalmente el uso de rasburicasa. Este fármaco actúa de forma rápida disminuyendo los niveles de ácido úrico en cuestión de horas, pero puede causar reacciones de hipersensibilidad como, por ejemplo, broncoespasmo, hipoxia e hipotensión. El uso de rasburicasa está contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato porque son incapaces de descomponer el peróxido de hidrógeno, un producto final de la reacción de urato oxidasa. Pese a la profilaxis agresiva, pueden aparecer síndrome de lisis tumoral y/u oliguria o anuria e IR. También hay que prevenir el empeoramiento de la hipocalcemia sintomática debida a la inducción de alcalosis durante la infusión de bicarbonato. La administración de bicarbonato

de sodio también puede conducir a la precipitación de fosfato de calcio urinario, que es menos soluble en el pH alcalino. Los casos graves pueden requerir el uso de técnicas de depuración extracorpórea.

PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS

A partir de la fecha inicial de aplicación de la ICO-ICSPaxis para el tratamiento médico y con irradiación del la leucemia linfática crónica se establecen los indicadores de calidad citados a continuación. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de dichos indicadores fueran realizados por los mismos miembros responsables de la elaboración de la presente ICO-ICSPaxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, Comité de Evaluación externo, etc.).

Indicadores de proceso. Valoración de los procedimientos diagnósticos y de estadiaje en los pacientes con LLC a través de los indicadores siguientes:

- Registro de los datos siguientes, esenciales en el momento de iniciar el tratamiento:
 - Demográficos: edad, sexo.
 - Diagnósticos.
 - De estadiaje y pronósticos.

Estándar: presencia de los datos citados en $\geq 90\%$ de los pacientes.

- Número y porcentaje de pacientes tratados según las recomendaciones de la ICO-ICSPaxis. Esta evaluación debería ser realizada por un Comité de Evaluación externo, independiente de los miembros responsables del tratamiento y del seguimiento de dichos pacientes, así como de los miembros implicados en la elaboración y aprobación de esta guía.

Indicadores de resultado. Valoración de los resultados clínicos en los pacientes diagnosticados de LLC y tratados en el Instituto Catalán de Oncología según las recomendaciones del ICO-ICSPaxis a partir de estos parámetros:

- Tasa de remisiones completas, parciales, parciales con linfocitosis y respuesta global.
- Porcentaje de pacientes con enfermedad refractaria.
- Supervivencia libre de tratamiento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Estándar: $\geq 80\%$ 1º año, aumentando el 5% cada año hasta alcanzar el 95% el 3º año de la implantación (excluyendo a los incluidos en ensayos clínicos).

Se propone una revisión anual de los resultados clínicos y de complementación y seguimiento de la ICO-ICSPaxis en la que estén implicados, entre otros, los encargados de elaborarla. Dicha revisión debe permitir detectar el grado de adaptación de los diferentes hospitales del ICO a la guía e identificar posibles errores tanto en las directrices y recomendaciones establecidas en la misma como en su aplicación en los diferentes hospitales, estableciendo las adaptaciones oportunas en cada caso. Se revisará asimismo la idoneidad de los indicadores de calidad propuestos para una posible corrección (reducción, ampliación o sustitución de dichos indicadores).

Por último, se considera que habrá que efectuar una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICO-ICSPaxis con una periodicidad de dos años, o cuando se disponga de nueva

evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria, por parte de los responsables de elaborarla, en la que habrá que aplicar los mismos criterios utilizados para crearla.

PROFESIONALES A QUIENES VA DIRIGIDA LA GUÍA

Profesionales del ICO y del ICS y hematólogos clínicos, tanto de los centros de referencia como de la Red Comarcal.

FECHA DE EDICIÓN O DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

Primera edición: noviembre de 2012.

Segunda edición: Fecha revisión interna mayo de 2020.

Fecha revisión externa junio de 2020.

Fecha edición octubre de 2020.

PREVISIÓN SOBRE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada dos años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

Bibliografía

1. Dighiero G, Hamblin T. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2008 Mar 22 [cited 2019 Oct 8];371(9617):1017–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358929>
2. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics [Internet]. [cited 2019 Oct 8]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(August):vi50–4.
4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768–78.
5. PLA DIRECTOR D'ONCOLOGIA 2017-2019 [Internet]. [cited 2019 Oct 10]. Available from: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cancer/Documentacio/pd_oncologia_2017_2019.pdf
6. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Oct 4];49(1):49–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203011>
7. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Mar 20 [cited 2020 Feb 10];370(12):1101–10. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1313984>
8. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Dec 14 [cited 2019 Oct 8];343(24):1750–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114313>
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, 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* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2019 Oct 8];111(12):5446–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216293>
10. Guidelines I of M (US) C on S for DTCP, Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [Internet]. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press (US); 2011 [cited 2018 May 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24983061>
11. Rawson et al. *Cytometry Part B*. 2018. 94B:121-28.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H TJ. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. 4th ed. IARC, editor. 2017. 586 p.

13. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood* [Internet]. 2016 Oct 27 [cited 2019 Oct 8];128(17):2109–2109. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2016-08-737650>
14. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Oct 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma>
15. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* [Internet]. 1981 Jul 1 [cited 2019 Oct 8];48(1):198–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237385>
16. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: Definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205–16.
17. Dewald GW, Brockman SR, Paternoster SF, Bone ND, O'Fallon JR, Allmer C, et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence *in situ* hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2019 Oct 8];121(2):287–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2003.04265.x>
18. Döhner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* [Internet]. 1995 Mar 15 [cited 2019 Oct 8];85(6):1580–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888675>
19. Badoux XC, Keating MJ, Wierda WG. What is the Best Frontline Therapy for Patients with CLL and 17p Deletion? *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2011 Mar 14 [cited 2019 Oct 8];6(1):36–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21153774>
20. Oliveira AC, de la Banda E, Domingo-Domenech E, Encuentra M, Mercadal S, Domingo A, et al. Prospective study of clinical and biological prognostic factors at diagnosis in patients with early stage B-cell chronic lymphocytic leukemia. 2011 Mar 16 [cited 2019 Oct 8];52(3):429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323523>
21. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Oct 2 [cited 2019 Oct 4];376(9747):1164–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888994>
22. Schwarz J, Mikulenková D, Cermáková M, Polanská V, Michalová K, Marinov I, et al. Prognostic relevance of the FAB morphological criteria in chronic lymphocytic leukemia: correlations with IgVH gene mutational status and other prognostic markers. *Neoplasma* [Internet]. 2006 [cited 2019 Oct 8];53(3):219–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16652191>
23. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, et al. Serum β_2 -

- Microglobulin and Serum Thymidine Kinase are Independent Predictors of Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia and Immunocytoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 1996 Jan [cited 2019 Oct 8];22(5–6):439–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8882957>
24. Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R, et al. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* [Internet]. 1984 Sep [cited 2019 Oct 8];64(3):642–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6466871>
 25. Domingo-Domènech E, Domingo-Clarós A, González-Barca E, Beneitez D, Alonso E, Romagosa V, et al. CD38 expression in B-chronic lymphocytic leukemia: association with clinical presentation and outcome in 155 patients. *Haematologica* [Internet]. 2002 Oct [cited 2019 Oct 8];87(10):1021–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368155>
 26. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 Expression as a Surrogate for Immunoglobulin-Variable-Region Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2019 Oct 8];348(18):1764–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724482>
 27. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840–7.
 28. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2019 Dec 20];99(3):1023–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807008>
 29. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 1975 Aug [cited 2019 Oct 8];46(2):219–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1139039>
 30. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2010 Dec 4 [cited 2019 Oct 8];2010(1):481–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239840>
 31. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia - Update on methodological approaches and results interpretation [Internet]. Vol. 32, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2020 Jul 6]. p. 1070–80. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-017-0007-7>
 32. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2019 Oct 3];131(25):2745–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29540348>
 33. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012

- Aug 10 [cited 2019 Oct 8];30(23):2820–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778323>
34. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. [cited 2019 Oct 3]; Available from: www.bloodjournal.org
 35. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Oct 4];162(6):774–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12458>
 36. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Oct 4];142(2):202–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492108>
 37. Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Leis JF, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to *de novo* Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Oct 4];90(4):334–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581025>
 38. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* [Internet]. 2011 Mar 24 [cited 2019 Oct 4];117(12):3391–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266718>
 39. Tsimberidou A-M, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in Patients With Richter's Syndrome Treated With Chemotherapy or Chemoimmunotherapy With or Without Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 May 20 [cited 2019 Oct 4];24(15):2343–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710033>
 40. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, Call TG, Leis JF, Kenderian SS, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: Experience of 204 patients from a single center. *Haematologica* [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2019 Oct 4];haematol.2019.224121. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31197071>
 41. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, Dürig J, Bergmann M, Goebeler M-E, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Oct 4];89(12):E239–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196783>
 42. Dabaja BS, O'brien SM, Kantarjian HM, Cortes JE, Thomas DA, Albitar M, et al. Fractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Liposomal Daunorubicin (Daunoxome), and Dexamethasone (HyperCVXD) Regimen in Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Oct 4];42(3):329–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11699397>
 43. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, et al.

- Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2019 Oct 4];97(7):1711–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655528>
44. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, Kurzrock R, O'Brien S, Wen S, et al. Phase I-II Study of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Combination Therapy in Patients With Richter's Syndrome or Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jan 10 [cited 2019 Oct 4];26(2):196–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182662>
 45. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, Plunkett W, O'Brien S, Kipps TJ, et al. Phase I-II Clinical Trial of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Therapy in Aggressive Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Richter Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Oct 4];13(5):568–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810245>
 46. Durot E, Michallet A-S, Leprêtre S, Le Q-H, Leblond V, Delmer A. Platinum and high-dose cytarabine-based regimens are efficient in ultra high/high-risk chronic lymphocytic leukemia and Richter's syndrome: results of a French retrospective multicenter study. *Eur J Haematol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Oct 4];95(2):160–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359318>
 47. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Transformed Chronic Lymphocytic Leukemia (Richter's Syndrome): A Retrospective Analysis From the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2019 Oct 4];30(18):2211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547610>
 48. Kharfani-Dabaj MA, Kumar A, Stingo FE, Khimani F, Hussaini M, Ayala E, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Richter Syndrome: A Single-Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Oct 4];18(1):e35–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265017309941>
 49. Davis RS, Fletcher CD, Hill B, Kahl BS, Kamdar M, Kaplan LD, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma NCCN Guidelines . 2019.
 50. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: Prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010;116(23):4771–6.
 51. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990–7.
 52. Visco C, Cortelezzi A, Moretta F, Falisi E, Maura F, Finotto S, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia at disease presentation in the modern treatment era: Is stage C

- always stage C? *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1261–5.
53. Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1885–9.
 54. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood [Internet]*. 2016 Jan 14 [cited 2019 Oct 4];127(2):208–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486789>
 55. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia [Internet]*. 2016 Feb 7 [cited 2019 Oct 4];30(2):346–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442611>
 56. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997–1007.
 57. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet [Internet]*. 2015;385(9980):1873–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60027-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60027-7)
 58. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, Gill D, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J [Internet]*. 2017 [cited 2019 Oct 4];7(2):e524. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28157216>
 59. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: A systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752–61.
 60. Maura F, Visco C, Falisi E, Reda G, Fabris S, Agnelli L, et al. B-cell receptor configuration and adverse cytogenetics are associated with autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2013;88(1):32–6.
 61. Sallah S, Wan JY, Hanrahan LR. Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Clin Cancer Res*. 2001;7(4):791–4.
 62. Zent CS, Ding W, Reinalda MS, Schwager SM, Hoyer JD, Bowen DA, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1261–8.
 63. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol [Internet]*. 2005 Jun 20 [cited 2019 Oct 4];23(18):4079–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767648>
 64. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2016 Jul [cited 2019

- Oct 4];17(7):928–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216274>
65. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Sep 10 [cited 2019 Oct 4];30(26):3209–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869884>
 66. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37.
 67. Shanafelt T, Wang XV, NE et al. Ibrutinib and rituximab improves progression free and overall survival relative to FCR in younger patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). In: ASH. 2019.
 68. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28.
 69. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 10];133(10):1011–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30530801>
 70. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. 2002 [cited 2019 Oct 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389470>
 71. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study. *Haematologica*. 2018;103(4):698–706.
 72. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Sep 10 [cited 2019 Oct 4];27(26):4378–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652068>
 73. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jul 1];19(1):65–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/>
 74. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica* [Internet]. 2018 May [cited 2019 Oct 4];103(5):874–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29419429>
 75. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, 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(18):4079–88.
 76. Montillo M, Tedeschi A, Miqueleiz S, Veronese S, Cairoli R, Intropido L, et al. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients

- with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 May 20 [cited 2019 Dec 20];24(15):2337–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618945>
77. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet J-L, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2019 Dec 20];99(10):3554–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986207>
 78. Karlsson C, Norin S, Kimby E, Sander B, Porwit MacDonald A, Nilsson B, et al. Alemtuzumab as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia: Long-term follow-up of clinical effects, infectious complications and risk of Richter transformation [15]. Vol. 20, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2006. p. 2204–7.
 79. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2019 Oct 22];103(9):3278–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726385>
 80. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jul 4 [cited 2019 Oct 8];369(1):32–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782158>
 81. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Oct 8];17(10):1409–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637985>
 82. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Oct 8];16(2):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555420>
 83. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 30 [cited 2019 Oct 8];380(22):2095–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141631>
 84. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2019 Oct 8];380(23):2225–36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1815281>
 85. CatSalut. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'ibrutinib per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica.
 86. Obinutuzumab CAMH [Internet]. [cited 2019 Dec 20]. Available from: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/obinutuzumab/Dictamen-PHMHDA-obinutuzumab.pdf
 87. idelalisib (rituximab) CAMH.
 88. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, 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. Vol. 111, *Blood*. 2008. p. 5446–56.
89. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2020 Feb 10];114(16):3382–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605849>
 90. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2020 Feb 10];107(3):885–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219797>
 91. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, Hyman W, Richards DA, Robbins GJ, et al. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Feb 10];30(3):1232–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21922186>
 92. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Dec 10 [cited 2020 Feb 10];25(35):5616–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984186>
 93. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(10):1011–9.
 94. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Jun 30];20(1):43–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518307885>
 95. Lazarian G, Tausch E, Eclache V, Sebaa A, Bianchi V, Letestu R, et al. TP53 mutations are early events in chronic lymphocytic leukemia disease progression and precede evolution to complex karyotypes. *Int J Cancer*. 2016;139(8):1759–63.
 96. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, Wierda W, Ferrajoli A, Wang X, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*. 2014;124(20):3059–64.
 97. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213–23.
 98. John M. Pagel, MD, PhD1*, Jennifer R. Brown, MD, PhD2, Peter Hillmen M et al. Updated Efficacy Including Genetic Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib vs. Ofatumumab in Previously- Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. In: Presented at the XVI International Workshop on Chronic

- Lymphocytic Leukaemia, Sydney, Australia,. 2015.
99. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Jul 1];94(12):1353–63. Available from: [/pmc/articles/PMC6899718/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811118/)
 100. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(2):200–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9)
 101. A.W. R, J.F. S, B. E, S. S, M.Y. C, M.S. D, et al. Pooled multi-trial analysis of venetoclax efficacy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2016;128(22). Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111111](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111111)
 102. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];36(19):1973–80. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29715056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715056)
 103. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];131(15):1704–11. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305552)
 104. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):65–75.
 105. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20.
 106. Bühler A, Wendtner CM, Kipps TJ, Rassenti L, Fraser GAM, Michallet AS, et al. Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial. *Blood Cancer J*. 2016;6(February):15–8.
 107. Chanan-Khan A, Egyed M, Robak T, Martinelli De Oliveira FA, Echeveste MA, Dolan S, et al. Randomized phase 3 study of lenalidomide versus chlorambucil as first-line therapy for older patients with chronic lymphocytic leukemia (the ORIGIN trial). *Leukemia*. 2017;31(5):1240–3.
 108. Michallet AS, Campidelli A, Lequeu H, Dilhuydy MS, Tournilhac O, Fornecker LM, et al. Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. *Am J Hematol*. 2017;92(6):E105–7.
 109. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients

- treated with sequential kinase inhibitor therapy: A real world experience. *Blood*. 2016;128(18):2199–205.
110. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2165–70.
111. Rossier C, Schick U, Miralbell R, Mirimanoff RO, Weber DC, Ozsahin M. Low-dose radiotherapy in indolent lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):1–6.
112. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, Busch R, Balleisen L, Kilp J, et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):205–205.
113. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, 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.
114. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Jun 20 [cited 2020 Feb 10];23(18):4070–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767647>
115. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, Griskevicius L, Stilgenbauer S, Mayer J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2011 Jun 16 [cited 2020 Feb 10];117(24):6450–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498674>
116. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1353–63.
117. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Oct 22];18(2):230–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089635>
118. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the Murano phase III study. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):269–77.
119. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):311–22.
120. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, Wotherspoon AC, Dearden C, Catovsky D. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica* [Internet]. 2005 Oct [cited 2019 Oct 22];90(10):1435–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219582>
121. Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia

- patients with p53 defects. *Leukemia* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Oct 22];20(8):1441–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738694>
122. Stilgenbauer S, Döhner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Aug 8 [cited 2019 Oct 22];347(6):452–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167696>
123. Bass AJ, Thorsson VV, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2014 Jul 23 [cited 2018 Aug 31];513(7517):202–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079317>
124. FDA approves venetoclax for CLL or SLL, with or without 17 p deletion, after one prior therapy | FDA [Internet]. [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-venetoclax-ctl-or-sll-or-without-17-p-deletion-after-one-prior-therapy>
125. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];132(9):892–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997221>
126. Montserrat E, Gribben JG. Autografting CLL: the game is over! *Blood* [Internet]. 2011 Jun 9 [cited 2019 Oct 22];117(23):6057–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/117/23/6057/22249/Autografting-CLL-the-game-is-over>
127. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, Bartlett-Pandite L, Alyea EP, Fisher DC, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2019 Oct 22];106(13):4389–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131571>
128. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Oct 22];21(1):12–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109028>
129. Delgado J, Milligan DW, Dreger P. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: Ready for prime time? Vol. 114, *Blood*. 2009. p. 2581–8.
130. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood* [Internet]. 2014 Mar 13 [cited 2019 Oct 22];123(11):1647–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421328>
131. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];132(1):31–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752258>
132. van Gelder M, Ziagkos D, de Wreede L, van Biezen A, Dreger P, Gramatzki M, et al. Baseline Characteristics Predicting Very Good Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Young Patients With High Cytogenetic Risk Chronic Lymphocytic Leukemia - A Retrospective Analysis From the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 22];17(10):667-675.e2. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694085>
133. van Gelder M, de Wreede LC, Bornhäuser M, Niederwieser D, Karas M, Anderson NS, et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Oct 22];52(3):372–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941763>
 134. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, Böttcher S, Rossi M, Paschka P, et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood*. 2013;121(16):3284–8.
 135. Andersen NS, Bornhäuser M, Gramatzki M, Dreger P, Vitek A, Karas M, et al. Reduced intensity conditioning regimens including alkylating chemotherapy do not alter survival outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia compared to low-intensity non-myeloablative conditioning. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2019 Nov [cited 2019 Oct 22];145(11):2823–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31468122>
 136. Kim HT, Ahn KW, Hu Z-H, Davids MS, Volpe VO, Antin JH, et al. Prognostic Score and Cytogenetic Risk Classification for Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Center for International Blood and Marrow Transplant Research Report. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2019 Oct 22];25(16):5143–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31253630>
 137. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, Martino R, Itala M, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2019 Oct 22];26(31):5094–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711173>
 138. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* [Internet]. 2010 Oct 7 [cited 2019 Oct 22];116(14):2438–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595516>
 139. Schetelig J, de Wreede LC, Andersen NS, Moreno C, van Gelder M, Vitek A, et al. Centre characteristics and procedure-related factors have an impact on outcomes of allogeneic transplantation for patients with CLL: a retrospective analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 22];178(4):521–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589551>
 140. van Gorkom G, van Gelder M, Eikema D-J, Blok H-J, van Lint MT, Koc Y, et al. Outcomes of haploidentical stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study on behalf of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];53(3):255–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255169>
 141. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular

Therapies The EBMT Handbook.

142. Kharfane-Dabaj MA, Pidala J, Kumar A, Terasawa T, Djulbegovic B. Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Oct 22];47(9):1164–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562081>
143. Herth I, Dietrich S, Benner A, Hegenbart U, Rieger M, Stadtherr P, et al. The impact of allogeneic stem cell transplantation on the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia as defined by the EBMT consensus criteria: a retrospective donor versus no donor comparison. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Oct 22];25(1):200–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356631>
144. Poon ML, Fox PS, Samuels BI, O'Brien S, Jabbour E, Hsu Y, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult-no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Oct 22];56(3):711–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913509>
145. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, O'Brien S, Bueso-Ramos CE, Hsu Y, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer* [Internet]. 2011 Oct 15 [cited 2019 Oct 22];117(20):4679–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455998>
146. Brown JR, Kim HT, Armand P, Cutler C, Fisher DC, Ho V, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: Prognostic model to predict outcome. *Leukemia*. 2013 Feb;27(2):362–9.
147. Venetoclax fitxa. [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_en.pdf
148. Young J-AH. Epidemiology and management of infectious complications of contemporary management of chronic leukemias. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(1):3–10.
149. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: Pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. Vol. 23, *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2010. p. 145–53.
150. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia>
151. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. 2018;
152. CHMP. CHMP confirms recommendations for use of Zydelig Patients should be monitored for infection and given antibiotics during and after treatment [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 6]. Available from: www.ema.europa.eu/contact

153. Teh BW, Tam CS, Handunnetti S, Worth LJ, Slavin MA. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies. Vol. 32, Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2018. p. 499–507.
154. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiatelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intra-venous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica*. 1996 Mar;81(2):121–6.
155. BOUGHTON BJ, JACKSON N, LIM S, SMITH N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol*. 1995;17(1):75–80.
156. Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol*. 1994;53(2):114–8.
157. Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 16]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/htms/human/qrd/docs/convention.pdf>
158. Criteria for the Clinical Use of Intravenous Immunoglobulin in Australia | National Blood Authority [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.blood.gov.au/ivig-criteria>

ICO L'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals
Granvia de L'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet s/n
08916 Badalona

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallfrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

<http://ico.gencat.cat>

Twitter: @ICONoticies

www.facebook.com/ICONoticies

ISBN: 978-84-120208-9-2



Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 3.0 España