



# Consenso

## 25 Aniversario de la Cátedra de Hematología Pautas de diagnóstico y tratamiento 2005 Clínica Hematológica

Dpto. Clínico de Medicina. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".  
Universidad de la República. 26, 27, 28 setiembre  
Coordinadora general: **Prof. Dra. Martha Nese**

## Leucemia Linfoide Crónica

Coordinadores: Dr. Hugo Isaurralde, Dra. Mariana Stevenazzi

### Elaboración preconsenso:

Dr. Hugo Isaurralde. Ex Asistente de Clínica Hematológica  
Dr. Raúl Gabus. Hematólogo Servicio de Hematología Hospital Maciel  
Dra. Mariana Stevenazzi. Asistente de Clínica Hematológica  
Dra. Inés Sevrini. Ex Asistente de Clínica Hematológica  
Dra. Elvira Gossio. Hematóloga. Casa de Galicia, FEMI  
Dr. Otto Pritsch. Prof. Adj. Bioquímica Facultad de Medicina  
Dr. Ana Luz Rojo. Ex Asistente de Clínica Hematológica  
Dra. Ana Galán. Ex Asistente de Clínica Hematológica  
Dr. Juan Zunino. Ex Asistente de Clínica Hematológica  
Dra. Martha Nese. Prof. Clínica Hematológica

## Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad en que linfocitos morfológicamente maduros pero inmunológicamente incompetentes se acumulan progresivamente a nivel de sangre periférica, médula ósea y órganos linfoides, el aumento clonal de células B resulta de una disminución de la muerte apoptótica con una supervivencia mayor, más que de un aumento en su proliferación.

Constituye el tipo de leucemia más frecuente en los países occidentales, siendo el 40% de todas las leucemias en individuos mayores de 65 años. La edad media de presentación es entre 65 y 70 años. Si embargo 1/3 tienen menos de 60 años, 1/3 entre 60 y 70 años y 1/3 son mayores de 70 años. Entre un 15 y 20% según las series tienen menos de 55 años. La relación hombre/mujer es de 2:1.<sup>1</sup>

En el 3% de individuos mayores de 40 años y en 6% en mayores de 60 años, se observa expansión de clonas de linfocitos B inmunofenotípicamente idénticos a la LLC (linfocitosis monoclonal de significado incierto). Este fenómeno se ve en un 13% en familiares de primer y segundo grado de pacientes con LLC<sup>2-4</sup>. El significado clínico de estos hallazgos no se conoce. Sería a la LLC lo que la gamapatía monoclonal de significado incierto es al MM. . Monserrat, en su revisión del papel del trasplante de médula ósea en la LLC<sup>5</sup>, señala la necesidad de estudiar a los donantes relacionados para trasplante alogénico, con citometría de flujo en sangre periférica, para descartar esta posibilidad. En la actualidad se asiste a un aumento en la incidencia de enfermedades linfoproliferativas, entre ellas la LLC. Se observa además el fenómeno de anticipación, en que la enfermedad se presenta a edades más tempranas en sucesivas generaciones y en formas más severas<sup>6</sup>.

La aparición de segundas neoplasias, ya sea hematológicas o tumores sólidos es más frecuentes en pacientes con LLC independientemente si han sido o no tratados. Algunos tratamientos favorecen el desarrollo en especial de SMD/LAM secundarias.

## Estudios diagnósticos

### 1. Se recomienda realizar en todos los casos:

**1.1 Historia clínica.** Síntomas vinculados a la enfermedad. Antecedentes de infecciones, neoplasias, enfermedades asociadas. Antecedentes familiares de enfermedades malignas linfoides. Examen físico. Performance - status, presencia de adenopatías periféricas, esplenomegalia, hepatomegalia, masa abdominal bulky y compromiso del anillo de Waldeyer.

**1.2 Hemograma.** Linfocitosis absoluta mayor de  $5 \times 10^9/l$ . Lámina periférica. Se distinguen dos subgrupos de LLC, según criterios morfológicos. **La forma típica**, más del 90% de las células son de tamaño pequeño o mediano, con cromatina compacta, ausencia de nucleolo y citoplasma escaso. **Las formas atípicas**, con presencia de más de 10% de prolinfocitos, (LLC/LPL) o más de 15% de células que muestran diferenciación linfoplasmocitoide y/o núcleo clivado. Las sombras nucleares de Gumprecht son características aunque no patognomónicas.

**1.3 Inmunofenotipo**, en sangre periférica (SP) por citometría de flujo, permite la confirmación diagnóstica. El inmunofenotipo típico de la LLC es: **débil expresión de Ig de superficie (IgM con o sin IgD) kappa o lambda, positividad para CD5, CD19 y CD 23, débil o ausente expresión de CD79B, CD22 y FMC7.**

**1.4 PEF y cuantificación de Ig séricas.** La hipogammaglobulinemia es un hecho frecuente y determinante de las complicaciones infecciosas. Ocasionalmente se presenta un pico monoclonal.

**1.5 Perfil bioquímico:** Creatinina. Azoemia. Ionograma. Glicemia. Funcional y enzimograma hepático. Uricemia.

**1.6 Estudios de imagen: Rx de tórax. Ecografía abdominal. TAC tóraco abdómino pélvica.** Son de especial utilidad, para la medición de la esplenomegalia, evidenciar adenopatías profundas intratorácica o intra abdominal y para determinar el grado de remisión luego del tratamiento, en especial en paciente con compromiso bulky.

### 1.7 Marcadores séricos de valor pronóstico

#### 1.7.a. Beta 2 microglobulina

#### 1.7.b. LDH

#### 1.7.c. CD38 por citometría de flujo

Altos niveles se correlacionan con mal pronóstico. El valor de corte más aceptado para determinar su **positividad** es que se exprese en **30% o más de la población linfocítica** leucémica. Aunque tiene cierta correlación con el estado mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgVH), no es un marcador sustituto, ya que no hay correlación en el 30% de los casos. Puede variar con el curso de la enfermedad<sup>6-9</sup>.

**1.7.e. Análisis del estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de la Ig (IgVH). Se recomienda, cuando este disponible, fundamentalmente en pacientes jóvenes y estadios A ya que puede tener implicancias terapéuticas.** Es altamente significativa la diferencia de supervivencia entre los pacientes con la forma mutada del gen versus la forma no mutada: 25 años versus 8 años respectivamente<sup>6,10</sup>. Los pacientes en estadios tempranos evolucionan a la progresión rápida si presentan la forma no mutada. Se ha visto que el uso de ciertos fragmentos del gen IgVH, como el VH 3.21 confiere pobre pronóstico independiente del estado mutacional<sup>11</sup>. Estos fenómenos moleculares explicarían la mala evolución de algunos pacientes con la forma mutada.

**1.7.f. Determinación de ZAP-70** Cuando este disponible se recomienda fundamentalmente en pacientes jóvenes y estadios A ya que puede tener implicancias terapéuticas si no es posible realizar IgVH. Por citometría de flujo de la proteína de membrana o PCR del RNA Puede ser marcador sustituto del estado mutacional, su expresión se correlaciona con la forma no mutada<sup>12,13,14</sup>. Su positividad (>20%) se correlaciona con mal pronóstico: Supervivencia media de 6-10 años versus >15 años.

**1.7.g. Estudios citogenéticos, en especial por FISH.** El estudio del 13q-, 17p-, 11q-, trisomía 12 tiene valor pronóstico. Los pacientes con 13q- aislado, trisomía 12, delección del 11q, o pérdida de una copia del gen p53 (17p-), tuvieron una

media de supervivencia de 133, 114, 79 y 32 meses respectivamente<sup>15</sup>. Además 6q-, se asocia a mal pronóstico.

Dos análisis multivariados recientes, mostraron que solo el estado mutacional de IgVH y la pérdida o mutación del gen p53 tuvieron significado pronóstico independiente<sup>16,17</sup>. Si la valoración de los factores pronósticos biológicos se traduce en una mejora en los resultados clínicos viene siendo valorado en el MCR LLC trial y German LLC trial.

**1.8. Test de Coombs directo e indirecto**, pacientes con anemia, en los que se sospecha hemólisis, en especial previo al tratamiento con análogos purínicos.

**1.9. Reticulocitosis**, para valorar si se trata o no de una médula regenerativa, en especial en complicaciones inmunes de la serie roja.

## 2. Se recomienda realizar según caso clínico:

**2.1. Mielograma. No es imprescindible para el diagnóstico.** Los criterios diagnósticos clásicos incluyen infiltración linfocitaria mayor al 30%, con los nuevos criterios el mielograma. Tiene **valor pronóstico** (infiltraciones mayores al 80% se correlacionaron con peor evolución), como control de respuesta al tratamiento, y en ciertos casos para determinar la causa de una citopenia.

**2.2. Biopsia de médula ósea.** De valor pronóstico clásico según el patrón de infiltración; difusa, nodular, intersticial o mixta. **Permite valorar la respuesta terapéutica.**

**2.3. Biopsia de adenopatía.** La histología e inmunohistoquímica ganglionar no es requerida para el diagnóstico. Pero puede ser necesaria en casos de diagnóstico incierto y ante la aparición de masas ganglionares bulky para excluir la transformación linfomatosa u otra causa no relacionada.

**2.4. timidino kinasa sérica, CD 23 soluble** de valor pronóstico<sup>18-21</sup>, de disponerse, opcional.

Algunos factores pronósticos tienen

diferente valor según el tratamiento utilizado. Así por ejemplo, la mutación del gen p53, predice pobre respuesta a fludarabina<sup>22</sup> o uso aislado de rituximab<sup>23</sup>, pero no a altas dosis de corticoides o de Campath-1H.

**El momento y la frecuencia con que se solicitan los factores pronósticos son elementos importantes a considerar.** Algunos marcadores permanecen constantes en el curso de la enfermedad, como el estado mutacional IgVH, mientras que otros, como las alteraciones citogenéticas y/o la expresión CD38 pueden modificarse en la evolución.

**Se recomienda:** estratificar a los pacientes al diagnóstico desde el punto de vista pronóstico según criterios clásicos (estadio Rai/Binet). La realización de exámenes que permitan estratificar el riesgo de acuerdo a los marcadores biológicos (CD 38, ZAP-70, estudios moleculares, citogenética por FISH, se recomiendan en especial en pacientes en etapas tempranas o asintomático ya que pueden incidir en la toma de decisiones terapéuticas. Los estudios citogenéticos y/o la expresión CD38 se deberían repetir ante una agravación del cuadro clínico.

## ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

En pacientes en remisión completa, es de gran interés pronóstico el estudio de enfermedad residual mínima, ya sea por citometría de flujo o PCR para la determinación del estado de remisión molecular<sup>24,25</sup>.

### Criterios diagnósticos

**El NCI Working Group in CLL y el IWCLL** incluyen:

Linfocitosis absoluta en sangre periférica

➤ > de 5000/ mm<sup>3</sup> (NCI working group)

➤ > de 10.000/mm<sup>3</sup> (IWCLL)

Linfocitos pequeños y de aspecto maduro, *con subtipos morfológicos*

➤ típica : LLC con menos de 10% de linfocitos atípicos y de prolinfocitos

➤ LLC / LPL: prolinfocitos en sangre periférica entre 11-54%.

➤ mixta: más de 10% de linfocitos

atípicos y menos de 10% de prolinfocitos.

**Immunofenotipo característico** baja densidad de Ig de superficie de tipo IgM o IgD kappa o lambda, antígenos pan B (CD19+, CD20 débil, CD 21+, **CD23+**, CD24+) junto al antígeno pan T **CD5+**. Son FMC-7 negativos, CD 79b -/+, CD 43 +/-, CD 10 (-), Ciclina D1 (-).

**Médula ósea con infiltración linfocítica > al 30 %.**

Los mínimos requerimientos diagnósticos según el NCI serían una linfocitosis en sangre periférica > a 5000/mm<sup>3</sup>, junto al inmunofenotipo característico. El examen de la médula ósea es de relevancia pronóstica y valora la respuesta terapéutica.

*Moreau et al*, recomienda utilizar un sistema de scoring para el diagnóstico de LLC.

Marcador	Puntos de score	
	1	0
IgM de superficie	débil	fuerte
CD5	positivo	negativo
CD23	positivo	negativo
FMC7	negativo	positivo
CD22 o CD79b	débil	fuerte

Score de 4 o 5 puntos, hacen diagnóstico con una probabilidad del 92%, score 3, 6% y score 1 o 2, 2%. La totalidad de linfomas de células B presentan score 1 o 2.

El inmunofenotipo permite distinguir la de otras enfermedades linfoproliferativas. El linfoma de células del manto que co-expresa marcadores B (CD19-CD20) y marcadores T (CD5). Expresan IgS más intensamente, son CD23 negativos y expresan la oncoproteína ciclina D1, además de la traslocación 11;14.

Otros diagnósticos diferenciales son: tricoleucosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocitaria, Leucemia linfocítica de células grandes granulares (fenotipo T o Natural Killer) en general en pacientes con neutropenia e historia de artritis reumatoidea, linfoma folicular, linfoma esplénico con linfocitos vellosos, linfomas de la zona marginal.

**Estadios de Rai**

ESTADIO	GRUPO DE RIESGO	HALLAZGOS	% DE PACIENTES
0	Bajo	linfocitosis absoluta	30
I		Idem, más adenopatías	25
II	Intermedio	hepatomegalia y/o esplenomegalia: +/- adenopatías	25
III	Alto	Hb < 11 g/dl	10
IV		plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>	10

**Estadios de BINET**

ESTADIO	HALLAZGOS	% DE PACIENTES	
A	< 3 áreas linfoides *	60	(Rai 0,I,II)
B	> 3 áreas linfoides	30	(Rai I,II)
C	Hb < 10 g/l o Plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /l	10	(Rai III,VI)

\* Las 5 áreas linfoides comprenden: (uni o bilateral) adenopatía cervical, axilar e inguinal, hepatomegalia y esplenomegalia.

Los sistemas de Rai y de Binet, son métodos simples y validados como indicadores pronósticos. El principal problema es que predicen en forma imperfecta la evolución del paciente individual, en especial en estadios tempranos de la enfermedad. Se destacan como limitaciones de ambos sistemas, el no distinguir anemia por hemólisis o infiltración medular, un valor único de Hb diferente según Rai o Binet, sin diferencias según el sexo.

**El Internacional Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia** recomendó integrar ambos sistemas como sigue: A(0), A(I), A(II), B(I), B(II) y C(III), C(IV).

**ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA**

- De acuerdo al **estadio clínico** de Rai y Binet y se incluirá en una de las tres categorías de riesgo, según el grupo internacional de trabajo de LLC:  
Riesgo bajo A (0)  
Riesgo intermedio A(I)A(II)B(I)B(II)  
Riesgo alto C(III)C(IV)
- De acuerdo a **parámetros morfológicos**: tipo de infiltración medular: difu-

sa, nodular, intersticial o mixta y atípicas celulares.

**3. Parámetros biológicos:**

TDL

LDH

Beta 2 microglobulina

De especial importancia en estadios tempranos de la enfermedad

Citogenética

Análisis del estado mutacional de genes IgVH

CD38/ZAP 70

**TRATAMIENTO GENERALIDADES**

La leucemia linfocítica crónica (LLC) se consideró durante décadas una enfermedad del paciente añoso, en general de curso indolente y evolución impredecible, incurable y con pocas alternativas de tratamiento. Paulatinamente se transformó en una enfermedad con mayores logros y desafíos terapéuticos, fundamentalmente en los pacientes más jóvenes.

El tratamiento de la LLC ha sufrido en los últimos 30 años, cambios muy significativos que han repercutido favorablemente en la obtención de respuestas glo-

bales parciales y completas e incluso moleculares, hasta entonces inalcanzables, así como a un aumento de la sobrevida libre de enfermedad. Hasta el momento estos avances no han repercutido en un aumento de la sobrevida global pero han permitido desarrollar estrategias terapéuticas que pueden estar en el camino hacia la cura de la enfermedad en un porcentaje de pacientes.

El desarrollo del conocimiento científico con respecto a la enfermedad, fundamentalmente en el terreno de la biología, la incorporación de nuevos factores pronósticos junto con el desarrollo de nuevas drogas y agentes inmunoterápicos, motivaron a la comunidad científica a cambiar los objetivos terapéuticos en la LLC. Los tratamientos actuales intentan no sólo una remisión clínica hematológica, sino una remisión molecular. El trasplante de células progenitoras hemopoyéticas ha contribuido también a este fin, y puede formar parte hoy en día de las opciones terapéuticas de un número minoritario de pacientes. No obstante, la conducta de observación y control (watch and wait) guarda vigencia en casi las dos terceras partes de los pacientes al momento de debut sobre todo en los estadios de presentación indolentes no evolutivos.

Todos los esfuerzos de clasificación de riesgo evolutivo de estos pacientes, pueden ayudar a predecir el curso clínico de la enfermedad y repercutir en la decisión terapéutica.

**PAUTAS DE TRATAMIENTO**

Las **indicaciones para el inicio de tratamiento** recomendadas por el National Cancer Institute – sponsored working group son<sup>26</sup>:

- Insuficiencia medular progresiva: desarrollo o empeoramiento de la anemia y/o trombocitopenia.
- Adenomegalias masivas (> 10cm) o progresiva.
- Esplenomegalia masiva (> 6cm) o progresiva.
- Linfocitosis progresiva.
  - ✓ 50% de incremento en 2 meses
  - ✓ Tiempo de duplicación linfocitaria < 6 meses
- Síntomas sistémicos \*
  - ✓ Pérdida de peso > 10% en los 6 meses previos
  - ✓ Fiebre > 38°C durante 2 o más semanas

- ✓ Fatigabilidad marcada
- ✓ Sudores nocturnos
- Citopenias autoinmunes
- Transformación: Richter o Prolifocítica

\* Se deben excluir otras causas de tales síntomas, en especial, infección.

Pueden iniciar tratamiento pacientes en etapas tempranas, asintomáticos, con factores de mal pronóstico que anticipen una evolución progresiva a corto plazo, formando parte de estudios clínicos.

Iniciado el tratamiento el *National Cancer Institute – working group*<sup>26</sup>, recomienda la **valoración de la respuesta:**

#### Respuesta completa:

Sin evidencia clínica de enfermedad durante 2 meses.

Ausencia de síntomas B

Ausencia de adenopatías y/o hepatoesplenomegalia.

Linfocitosis < 4000/mm<sup>3</sup>

Neutrófilos > 1500

Hb > 11 gr/dl (sin transfusiones)

Plaquetas > 100.000 (sin transfusiones)

MO con menos de 30% de infiltración y ausencia de nódulos linfoides.

#### Respuesta parcial:

Descenso de por lo menos 50% de la linfocitosis en SP.

Reducción de por lo menos 50% en el tamaño de adenopatías o hepatoesplenomegalia.

Plaquetas y Hb igual al anterior, o aumento de 50% en sus valores (sin transfusiones).

Cambios desde el estadio C al A o B, o desde el B al A.

Si persisten nódulos linfoides en MO, se califica de respuesta nodular parcial.

#### Enfermedad progresiva:

Aumento en 50% o más de: linfocitosis y hepato esplenomegalia o su aparición.

Aumento de más del 50% de la suma de por lo menos dos adenomegalias, una de las cuales debe ser > de 2 cm, o aparición de nueva adenopatía palpable.

Cambio desde el estadio A al B o C o desde el B al C

Transformación a formas histológicas más agresivas.

**Enfermedad estable**, corresponde a los que no cumplen los criterios anteriores.

**Remisión molecular, enfermedad residual mínima** debe investigarse

– ERM por citometría de flujo (panel: CD19/CD5/CD20 y CD79b). Puede detectar una célula en 10<sup>4</sup> células normales<sup>24</sup>, o

– ASO-PCR (real-time quantitative allele specific oligonucleotide PCR)<sup>25</sup>.

La ERM positiva siguiendo a análogos purínicos, Ac monoclonales o autoTMO, es preeditor de recaída clínica. Luego de alo-TPH, fundamentalmente en los semi ablativos, la ERM puede negativizarse en la evolución<sup>27-31</sup>. La mayoría de los autores recalcan la necesidad de reconsiderar los criterios de remisión completa ya que los actuales, permiten considerable compromiso de MO.

#### TRATAMIENTO INICIAL

Se deben considerar:

- 1) **Factores del paciente:** edad, performance-status, comorbilidad y expectativas del paciente.
- 2) **Factores de la enfermedad:** intensidad de los síntomas-signos, estadio, factores de mal pronóstico.
- 3) **Tratamientos previos:** grado y duración de la respuesta, toxicidad y efectos secundarios y contraindicaciones.

Se debe considerar, al inicio del tratamiento, si se adoptará una estrategia paliativa, de control de síntomas, o si la meta será prolongar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida global tendiendo a la curación.

**LLC EN ESTADIOS TEMPRANOS** (A DE BINET, no progresiva, bajo riesgo de RAI), sin indicaciones de tratamiento según criterios del NCI (1996).

#### FUNDAMENTOS

En pacientes asintomático el tratamiento puede ser diferido hasta la aparición de síntomas, el inicio de terapia en estos casos no tiene ventajas pronósticas (nivel de evidencia IiiA del NCI).

**El clorambucil, no está indicado como tratamiento inicial en estadios tempranos.** (Recomendación Grado A, nivel de evidencia Ia del NCI). El French

*Co-operative Group on CLL*<sup>32</sup>, no encuentra diferencias entre tratamiento inicial con clorambucil vs demorado en diferentes esquemas de dosificación. No hubo deferencias de sobrevida (nivel de evidencia IiiA del NCI).

Un meta análisis de 2.048 pacientes, de 6 estudios de tratamiento con clorambucil con o sin prednisolona versus tratamiento diferido, no mostró diferencias significativas en la sobrevida a 10 años<sup>33</sup> (nivel de evidencia IiiA del NCI).

En el primer estudio francés, en la rama no tratada, un 51 % de los pacientes progresaron y un 27% de los estadios A, murieron de su enfermedad.

Se requiere evaluar si en pacientes en estadio A, asintomáticos, con factores de mal pronóstico (citogenética, CD38, ZAP-70, forma no mutada del gen IgVH), el inicio temprano de tratamientos con alta tasa de RC y respuestas moleculares, se traducen en ventajas de sobrevida. Es aún incierto si el tratamiento inmediato con análogos purínicos y/o nuevos agentes es superior a “watchful waiting”.

#### LLCAVANZADA

Con criterios de inicio de tratamiento (B, C DE BINET, intermedio/alto riesgo DE RAI) O A progresiva.

Los pacientes que responden a la terapia tienen ventajas de sobrevida en relación a los no respondedores<sup>34</sup>.

Se analizarán los datos actuales de diferentes estudios para luego proponer una pauta de tratamiento.

#### ● Agentes alquilantes: clorambucil versus PQT

Los agentes alquilantes fundamentalmente el Clorambucil asociado o no a la Prednisona y la poliquimioterapia tipo CHOP, COP o CAP fueron durante años los tratamientos de alternativa de la LLC.

Estudios con bajas dosis de clorambucil con o sin prednisona, mostraron respuestas globales entre 45-86%, no encontrándose ventajas de SLP ni SG con el agregado de prednisona<sup>35</sup>. Tampoco hubo diferencias entre administración continua o intermitente de clorambucil.

Se comparó en cuatro estudios randomizados, clorambucil versus COP en 630 pacientes<sup>36-39</sup>. Los tratados con COP presentaron mayor número de respuestas las que fueron más rápidas, pero sin

diferencias en la sobrevida libre de progresión ni en la sobrevida global.

*El Grupo Cooperativo Francés demostró en 1990, ventajas de sobrevida con el agregado de adriamicina en bajas dosis (CHOP modificado) frente al COP en LLC avanzada, sin tratamiento previo<sup>37</sup>. Meta análisis de 2022 pacientes incluidos en 10 estudios, comparativos entre clorambucil con o sin prednisona, versus quimioterapia de combinación (en 6 estudios se utilizó adriamicina), mostró idéntica sobrevida a 5 años, de 48%, se utilizara o no adriamicina<sup>33</sup>. Por lo tanto, en LLC avanzada, los regímenes de PQT que incorporan un antraciclínico, no tienen ventajas de sobrevida comparado con un agente alquilante (nivel de evidencia IiiA del NCI).*

*Cuando se evalúa en forma randomizada, altas dosis de clorambucil en 279 pacientes, (intermitente 75 mg cada 4 semanas, o continua 15 mg/día) con prednisona, los que recibieron en forma continua presentaron mayor número de respuestas (70% v 30%) y mayor sobrevida media 6 años versus 3 años  $p < 0.01$ <sup>40</sup>.*

*En 228 no tratados previamente, se randomizaron a altas dosis de clorambucil a dosis fijas de 15 mg/día, o CHOP, 6 series<sup>41</sup>. La rama clorambucil obtuvo mayor número de respuestas globales (89% versus 75%), y más prolongada sobrevida (68 versus 47 meses).*

## ● Análogos purínicos

### Fludarabina

La incorporación de los análogos de las purinas sobre todo la Fludarabina permitió cambios significativos en término de respuestas, desde los inicios de la década de los 90, constituye una droga de primera línea, en menores de 70 años, así como en pacientes en recaída o refractarios a otros tratamientos.

En primera línea se obtiene entre 70% a 80% de respuestas globales, con 30% de respuestas completas, con sobrevida media de 73 meses, utilizada como único agente, a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> i/v durante 5 días, cada mes<sup>42</sup>. Respuestas tan elevadas no fueron reproducidas en estudios

comparativos de fludarabina versus fludarabina ciclofosfamida.

El agregado de prednisona no ofrece ventajas de sobrevida<sup>43</sup>. Las respuestas con fludarabina oral (Anexo 1) son comparables a la vía i/v<sup>44</sup>.

*Tres estudios fase III, en pacientes sintomáticos sin tratamientos previos demostraron la superioridad de fludarabina en número de respuestas globales y completas y sobrevida libre de progresión comparada con CHOP, COP, CAP y clorambucil, aunque sin ventajas en sobrevida global (nivel de evidencia IiiDii del NCI)<sup>45-47</sup>. Los pacientes que fallaron al CAP, CHOP o clorambucil se cruzaban a la rama fludara, con buen número de respuestas. Las complicaciones infecciosas severas fueron menores con clorambucil.*

*En un seguimiento del MDACC el obtener RC, con fludarabina en monoterapia no tuvo correlación con sobrevida a largo plazo<sup>48</sup>. La incidencia de SMD/LAM relacionada a la terapia fue de 3.5% con fludara y clorambucil, 0.5% con fludara solo y 0% con clorambucil solo<sup>49</sup>.*

Todos los estudios mostraron mayor toxicidad para fludarabina en especial infecciones por neutropenia, infecciones herpéticas, anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y trombocitopenia persistente. El mayor riesgo de infecciones puede persistir meses o años luego de finalizada la terapia con fludarabina. Se recomienda profilaxis contra pneumocystis carinii por 6 a 12 meses con trimetoprin sulfametoxazol y contra herpes virus con aciclovir o valaciclovir.

*En un estudio del EORTC que compara fludarabina con clorambucil en altas dosis continuo, se obtuvieron iguales resultados ya sea en número de respuestas, duración de las mismas y sobrevida media<sup>50</sup>.*

*En busca de mejorar la calidad de RC, SLP y SG, se estudió la combinación de fludara ciclofosfamida (Anexo 1). El Grupo Cooperativo del Este (ECOG) en conjunto con el US intergro<sup>51</sup> y el German CLL Study Group<sup>52</sup> han completado dos estudios fase III usando FC, se alcanza entre un 75% y un 94% de respuestas globales con un claro aumento*

*de la tasa de respuestas completas. El grupo alemán randomizó 375 pacientes sin tratamiento previo a recibir FC o fludarabina, obteniéndose RC en 20% y 9%, SLP de 28.2 y 22.8 meses respectivamente, destacando las ventajas de FC. Seguimientos a largo plazo son necesarios antes de afirmar con certeza las ventajas de agregar ciclofosfamida. Además la incidencia de SMD/LAM a largo plazo no se conoce (incrementada en los estudios de fludara más clorambucil).*

**2-CdA (clarbidina).** Los estudios con clarbidina producen resultados comparables a los obtenidos con fludarabina en tratamiento de primera línea. El número de estudios es menor y el peso de la evidencia es mucho mayor para fludarabina, por lo que no se puede recomendar clarbidine como sustituto a fludarabina en tratamiento de primera línea en pacientes no tratados.

## ● Anticuerpos monoclonales

Otro procedimiento que intenta aumentar el número de respuestas ha sido agregar a los regímenes basados en fludarabina, antiCD20. El rituximab modula las proteínas anti apoptóticas responsables de la resistencia a fludarabina. Fludarabina a su vez, disminuye la expresión de las proteínas de superficie CD55 y CD59, responsables de la resistencia al complemento, sensibilizando la citotoxicidad mediada por complemento del rituximab. Tendrían por lo tanto, actividad sinérgica.

*En estudio fase II, el grupo del MDACC, en 224 pacientes sin tratamiento previo, recibieron FCR, obtuvieron RC en el 70%, RNP en 15% y RP en 15%, con una respuesta global de 95%. Por citometría de flujo (de dos colores) se observó respuesta molecular, sin evidencia de ERM, en el 71% de 145 pacientes en RC evaluados (menos de 1% de células CD5-CD19 fue considerado negativo). Los pacientes con ERM negativo tuvieron menos recaídas que los que tuvieron entre 1%-4.5% o más de 5% (3.6%, 20% y 43%, respectivamente), demostrando que el obtener respuestas moleculares se correlaciona con mejor sobrevida. Los que obtuvieron RNP y RP tuvieron similar tasa de recaída<sup>53</sup>.*

El CALGB realizó un estudio fase II en que randomizó 104 pacientes a recibir FR en esquema concurrente vs secuencial. La tasa de RC fue de 47% versus 28% a favor del régimen concurrente. Los pacientes de la rama concurrente recibieron un promedio de 10 a 11 ciclos de rituximab versus 4 de la rama secuencial. No se objetivan diferencias entre las 2 ramas en la media de duración de la respuesta y de sobrevida con un seguimiento medio de 23 meses<sup>54</sup>.

Cuando se compara en forma retrospectiva con pacientes que recibieron fludarabina sola, en primera línea<sup>55</sup>, se observó que las respuestas globales, RC, SLP y SG a 2 años fue de 84 versus 63%, 38% versus 20%, 67% versus 45% y 93% versus 81%, respectivamente. Si comparamos los resultados entre FR y FCR, a pesar del mayor número de RC para FCR, en el aun corto seguimiento, no se observan diferencias en sobrevida libre de progresión y SG.

Sólo el 33% de los pacientes en el estudio del MDACC, pertenecieron a estadios avanzados B y C de Binet, siendo la mayoría pacientes en etapas más tempranas, sin clara definición de riesgo. La población en este estudio fue joven para los promedios de esta enfermedad (58 años), lo que pudo incidir en las respuestas.

Los trabajos del MDACC muestran que la quimioinmunoterapia, tiene considerable actividad clínica con alta tasa de respuestas hematológicas y moleculares en LLC y aunque tratamientos curativos aun no se han alcanzado, al parecer tratamientos más agresivos prolongan las curvas de sobrevida. Los hallazgos de los estudios del MDACC y del CALGB son estudios fase II, no comparativos.

Actualmente se lleva a cabo un estudio fase III randomizado del grupo alemán que compara FC versus FCR. El intergroup study examina en fase II diferentes regímenes de combinación: FCR, FR, FR seguido de mantenimiento con rituximab, FR seguido por consolidación con alemtuzumab o, con flavopiridol. Además diferencia pacientes con el gen IgVH mutado y no mutado

### ● Ac Monoclonales en monoterapia

**Rituximab**, requiere mayores dosis, aumento de la frecuencia de administración o de la duración del tratamiento para obtener respuestas comparables a otros linfomas indolentes.

**Alemtuzumab**, Actúa contra los antígenos de membrana de los linfocitos B y T normales y malignos de la LLC, constituye una herramienta terapéutica de rescate en aquellos pacientes refractarios a la Fludarabina o en asociación con ella (**FLUCAM**). También se emplea como terapéutica de consolidación para erradicación de la enfermedad mínima residual en pacientes que se intenta obtener una respuesta molecular completa. La asociación de ambas drogas se fundamenta en el efecto cito reductor y antitumoral potente de la fludarabina con el efecto biológico activo del anticuerpo frente a la enfermedad mínima residual actuando sobre todo a nivel de sangre y médula ósea, más que en las masas ganglionares. Varios grupos la realizan posteriormente a la obtención de reducción de la carga tumoral con fludarabina asociada o no a la ciclofosfamida.

Un estudio en fase II con **alemtuzumab por vía s/c 30 mg 3 veces por semana, durante 18 semanas o menos en 41 pacientes, obtuvo 81% de respuestas globales con 19% de respuestas completas, no siendo alcanzado la media del tiempo de falla al tratamiento (18 + meses)**<sup>56</sup>.

Alemtuzumab como **primera línea de tratamiento** alcanza elevado número de respuestas, pero los seguimientos son cortos y el beneficio sobre la terapia convencional no ha sido aun demostrado.

La administración subcutánea, reduce los efectos secundarios, sin pérdida de la eficacia terapéutica<sup>16</sup>. (Anexo 1)

La reactivación de una viremia a CMV (aproximadamente en un 10% de los pacientes) se presenta como el elemento de mayor riesgo infeccioso y merece tratamiento con antivirales. Si sumado a la viremia existe fiebre, se plantea ganciclovir intravenoso a dosis terapéuticas. La cuantificación de la carga viral de CMV, (PCR cuantitativo) es aconsejable para decidir el beneficio de instaurar precozmente el tratamiento

Se recomienda en caso de reposición hematológica utilizar productos irradiados siguiendo al tratamiento con

alentuzumab.

### ● Papel de los corticoides

No existe evidencia que los corticoides agregados a las diferentes líneas de tratamiento resulten de beneficio. Sin embargo, en pacientes en estadio C de Binet en que se plantea el uso de clorambucil, se recomienda un curso inicial de prednisona. (Grado C de recomendación, nivel de evidencia IV, NCI).

### TRATAMIENTO INICIAL, RECOMENDACIONES

Se podrá optar por alguno de los siguientes tratamientos (Anexo 1).

**Fludarabina** como único agente

Fludarabina - ciclofosfamida (FC)

Según caso clínico factores pronósticos, calidad de vida:

**Fludarabina - rituximab (FR)** Grado B: nivel Ib de evidencia NCI

**Fludarabina - ciclofosfamida - rituximab (FCR).** Grado B: nivel Ib de evidencia NCI

Se debe descartar severo compromiso de la función renal y citopenias autoinmunes, que contraindicarían el uso de fludarabina.

**Pacientes con contraindicaciones para el uso de fludarabina o enfoque paliativo.**

**Clorambucil**, en pulsos o continuo  $\pm$  **prednisona** (grado A de recomendación, nivel de evidencia Ia NCI).

Ciclofosfamida  $\pm$  prednisona.

**PQT** con o sin antraciclínicos (CVP, CHOP, miniCHOP, CAP). No existen ventajas de sobrevida (Grado A: nivel Ia de evidencia NCI).

### RECOMENDACIONES DE ACUERDO AL OBJETIVO TERAPÉUTICO Y LA EDAD

#### LLC <70 años

**ESTADIOS A y B INDOLENTES, NO EVOLUTIVOS SIN FACTORES BIOLÓGICOS DE MAL PRONÓSTICO:** observación y control.

**ESTADIOS A EVOLUTIVO, B y C:**  
Fludarabina  $\pm$  Ciclofosfamida  
Si EMR+:

● Considerar Alemtuzumab en pacientes seleccionados de alto riesgo

- Considerar TPH en < 65 años:
  - Con donante compatible: alo-trasplante preferentemente de intensidad reducida
  - Si se logra RC, auto TPH con PHSP
- Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab (FCR) en pacientes seleccionados de alto riesgo

☐ **ESTADIOS AINDOLENTES**, no evolutivos Con factores de **MAL PRONÓSTICO**

Observación y control

Grupo de mal pronóstico: Del 17p IgVH no mutada, ZAP70 + Cd38 +: Se recomienda tratamiento igual que ByC.

Se recomienda el uso de Alemtuzumab o FLUCAM en pacientes con delección-mutación de p53, por su quimio resistencia.

**LLC > De 75 años**

☐ **ESTADIO A** : observación y control

☐ **ESTADIO B INDOLENTE**: Observación y control

☐ **ESTADIO B EVOLUTIVO Y C**:  
Clorambucil. MiniChOP  
Fludarabina vo  
Fludarabina-Cy

**LLC: De 70 a 75 años**

⇒ En aquellos pacientes que tengan indicación de tratamiento de acuerdo a los criterios NCI, se tendrán en cuenta: \*el performance status del paciente, las comorbilidades asociadas, el estilo y expectativa de vida personal, y la evaluación de factores pronósticos para decidir la alternativa terapéutica que mediará entre las pautas precedentes.

**PAPEL DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) EN LA LLC COMO INTENSIFICACIÓN, LUEGO DE LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO**

Si el paciente va a ser considerado para entrar en un protocolo de trasplante ya sea autólogo o alogénico semiablatoivo, debe ser elegido como tratamiento inicial

aquel con mayor probabilidad de obtener respuestas completas, como los regímenes basados en fludarabina.

**1. TRASPLANTE AUTÓLOGO**

El TPH autólogo logra alta tasa de RC e incluso moleculares, particularmente en pacientes con enfermedad quimiosensible y en RC previo al TPH. Prolonga las curvas de sobrevida en relación al tratamiento convencional, sin lograr un plateau de las mismas, por lo que el **TPH autólogo no es curativo en la LLC. Mejora el pronóstico en comparación al tratamiento convencional**, según estudios retrospectivos<sup>57</sup>, estando en curso en el momento actual un estudio fase III comparativo de auto TMO versus tratamiento convencional (MCR CLL 5/EBMT Intergroup trial). La mortalidad relacionada al trasplante oscila entre un 2% y 10%, un 65% a 94% están vivos a 4 años del TPH<sup>58-65</sup>. En algunos estudios se señalan dificultades en la cosecha de stem cells, siendo recomendado esperar por lo menos 2 meses del último tratamiento con fludarabina<sup>66,67</sup>. En pacientes con la forma mutada del gen IgVH se obtienen mejores resultados<sup>68</sup>. La forma no mutada o con citogenética de mal pronóstico (en especial 11q-) se acompañan de malos resultados, con menor chance de adquirir ERM negativa, aunque mejores que con tratamiento convencional<sup>57,69</sup>.

**Recomendación:** Pacientes < de 65 años de **alto riesgo** en RC o muy buena RP, trasplante con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPHSP).

**Regímenes condicionantes**, según protocolo del centro, BEAM o radioterapia.

**Régimen de movilización** puede usarse G-CSF o solo o asociado a quimioterapia.

**Purga in vivo**, se pueden usar Ac monoclonales pre-TMO y post TMO para el control de ERM.

**Oportunidad. El momento óptimo para realizar TMO autólogo es tempranamente**, una vez que esté indicado tratamiento, **luego de quimioterapia de primera línea** (MRC CLL 5). Si bien el beneficio del autoTMO versus tratamiento convencional es más notorio en fases avanzadas de la enfermedad, en estas etapas, muchos pacientes no llegarían a recibirlo, ya sea

por resistencia a la quimioterapia o dificultades en la cosecha de stem cells.

**2. TRASPLANTE ALOGÉNICO**

Se caracterizan por **alta mortalidad relacionada al trasplante** (17% a 50%), debida en su mayoría a GVHD aguda, toxicidad del régimen condicionante e infecciones. Esto ha determinado que en la evolución temprana post TMO, la sobrevida es mayor para el autólogo. Sin embargo, en los **pacientes que sobreviven se observa en un 40% a 60%, un plateau en las curvas de sobrevida**, por lo que es **hasta el momento, la única modalidad de tratamiento potencialmente curativa en LLC**.

La mayoría de los datos son de pacientes con pesados tratamientos previos y muchos con enfermedad refractaria al momento del trasplante<sup>70-75</sup>. Las respuestas moleculares, con ERM negativa son más frecuentes que en el autólogo, y se producen a veces en la evolución alejada del trasplante, debido al efecto GVL<sup>76</sup>. La infusión de linfocitos del donante ha resultado beneficiosa en el control de la enfermedad.

**Recomendación:** en pacientes seleccionados < de 60 años de **alto riesgo, o recaída post auto- TPH**, con donante compatible relacionado.

**3. TRASPLANTE ALOGÉNICO SEMIABLATIVOS**

**Se recomienda** en pacientes jóvenes menores de 60 años con donante histocompatible relacionado:

1. En los que se ha obtenido RC o muy buena RP.

2. Con RP, en el grupo de alto riesgo (17p, 11q. IgVH no mutados, ZAP 70 positivo, CD38+). El efecto injerto versus leucemia puede superar el impacto pronóstico de la forma no mutada del gen IgVH<sup>77,78</sup>.

3. En pacientes refractarios a planes de primera y segunda línea terapéutica, como terapéutica de rescate.

En estos regímenes la MRT es menor, pero la morbilidad y mortalidad a largo plazo permanecen altas en pacientes más añosos, y la GVHD crónica puede afectar la calidad de vida<sup>79-83</sup>.

**Régimen condicionante** predominan los basados fludarabina y rituximab.

**Profilaxis de GVHD** según protocolo



del centro, se puede usar (Ciclosporina MTx, Micofenolato mofetilo, Tracolimus) el uso de CAMPATH 1H, ha disminuido su incidencia, pero existe mayor riesgo de mortalidad por infección (en especial CMV), la recuperación inmune y hematológica se compromete, así como el control de la enfermedad. Se le da gran importancia a la inmunomanipulación post trasplante, en especial el uso de rituximab, que se vio disminuye la incidencia de GVHD y potencia el efecto GVL.

En un estudio en 129 pacientes con enfermedades linfoproliferativas que recibieron TMO alogénico semiablativo, condicionados con fludarabina y melfalan, no hubo diferencias en SG ni SLE, entre pacientes que recibieron Campath 1h más ciclosporina A o metotrexate más ciclosporina A para profilaxis de GVHD<sup>84</sup>

## TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA O SUCESIVOS

No contamos con importantes estudios randomizados que comparen tratamientos para pacientes en recaída o refractarios. La evidencia de beneficio proviene de comparación con controles históricos, o de estudios de tratamientos de primera línea, en donde ante el fracaso de una rama se cruzaba a la otra.

El estadio clínico, los factores biológicos de mal pronóstico, número de tratamientos previos, el tiempo de recaída con relación al último tratamiento, inciden en la respuesta a los tratamientos de segunda línea.

### ALQUILANTES

**Estrategia paliativa.** En los pacientes en que se aplicó una estrategia paliativa, pueden ser retratados con cloranbucil con buenas respuestas, aunque de menor calidad y duración, hasta que aparezca resistencia.

**Recaída post fludarabina.** En pacientes con recaída post fludarabina, el tratamiento con cloranbucil logra sólo un 7% de respuestas globales<sup>47</sup>.

## AGENTES ALQUILANTES EN COMBINACIÓN

**COP y CHOP** en pacientes resistentes a cloranbucil. Las respuestas globales

fueron de 13% a 27%, y de 38% en el estudio cooperativo francés, en que se cruzaron a CAP o CHOP los resistentes a fludarabina<sup>46</sup>.

## ANÁLOGOS PURÍNICOS

**Fludarabina** en pacientes que han recibido agentes alquilantes, y que son aun sensibles a los mismos, tienen una tasa de respuestas comparables a los pacientes vírgenes de tratamiento. Cuando los pacientes son resistentes a los alquilantes las respuestas de salvataje con fludarabina son de 35% a 45%. Se han visto respuestas duraderas en 40% de pacientes que recibieron inicialmente CHOP<sup>46</sup>. Las guías NCI recomiendan fludarabina oral, en quienes han fallado a la primera línea con alquilantes<sup>85</sup>.

Los pacientes que **recibieron fludarabina inicialmente y transcurrió más de 1 año del tratamiento pueden volver a responder en 2/3 de los casos** a un nuevo curso de fludarabina, aunque son respuestas transitorias y la supervivencia no supera los 21 meses.

Todos los pacientes con LLC que fueron tratados con fludarabina, se vuelven en la evolución refractarios a la misma. La definición de refractariedad a fludarabina consiste en no respuesta inicial o respuesta con recaída o progresión dentro de los 6 meses de completado el tratamiento con fludarabina.

**La combinación FC logra respuestas en 38% en pacientes refractarios a fludarabina sola**<sup>86</sup>. Un 20% son refractarios a fludarabina al inicio del tratamiento con sobrevidas menores a 1 año. No se ha confirmado la actividad de un análogo purínico cuando ocurre refractariedad a otro análogo<sup>87</sup>.

## ALTAS DOSIS DE METIL PREDNISOLONA

Existen pocos estudios publicados sobre su eficacia. En un estudio piloto, a dosis **de 1 gr/m<sup>2</sup> x 5 días cada mes, en 25 pacientes, la respuesta global fue de 77%**, incluidos 5 de 10 pacientes con pérdida o mutación del gen p53. Resulta especialmente útil en pacientes con masas ganglionares en combinación con alemtuzumab, sobre todo, si existe disfunción del gen p53. No se debe usar en pacientes con ulcera gastro duodenal en

actividad, y con precaución en diabéticos o insuficiencia cardíaca.

## ANTICUERPOS MONOCLONALES

### Alemtuzumab

Cinco estudios randomizados, en **341 pacientes, refractarios a fludarabina que recibieron alemtuzumab, las respuestas globales fueron de 39%, con 9.4% de RC y 30% de RP.** La sobrevida fue más prolongada que en controles históricos refractarios a fludarabina. Estudios **fase II muestran respuestas globales de 33 a 70%, tasas de RC de 0 a 50%**, siendo la duración de las respuestas de por lo menos 12 meses.

Alemtuzumab es un agente activo en pacientes en recaída o refractarios<sup>88-93</sup>.

En un estudio del MDACC, Keating et al, en 92 patients resistentes a fludarabina, fueron predictores de buena respuesta, bajos niveles de beta 2 microglobulina, plaquetas >50 x 10<sup>9</sup>/l y adenopatías < de 3 cm, no ocurriendo RC con adenopatías > de 5 cm. Alemtuzumab puede ser eficaz en pacientes con mutaciones del gen p53 refractarios a los análogos purínicos<sup>94,95</sup>. A efectos de mejorar la tolerancia al Alemtuzumab y disminuir los riesgos infecciosos se recomienda: Administrar el alemtuzumab por vía subcutánea (Anexo 1).

**Profilaxis anti pneumocitis carinii** con: Trimetoprim-sulfametoxazol, 2 a 3 veces por semana. **Antiviral herpes virus** con: aciclovir (hasta 2 comp. cada 8 horas). Deberá continuarse de 2 a 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

**Monitorización de viremia a citomegalovirus** por técnicas de PCR para detección precoz de CMV y suspensión transitoria del tratamiento y comienzo con drogas antivirales según cuadro clínico.

Si existe **clínica, o fiebre se recomienda el uso de ganciclovir iv a dosis terapéuticas.**

Se propicia el desarrollo de técnicas que cuantifique la carga viral por PCR, para mejor manejo de la intensidad y beneficio del tratamiento antiviral.

**La profilaxis antimicótica** con flucanazol está discutida. Queda a consideración de cada equipo.

**En combinación con fludarabina** puede haber respuestas en pacientes refractarios a ambos agentes usados en forma separada<sup>96</sup>. El primer reporte fue en 36 pa-

cientes multitratados, edad media de 61.6 años, en que 8 presentaban AHAI o PTA. Se inició Alemtuzumab a 30 mg día (llegando en forma escalonada) y fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por 3 días, cada 28 días por 6 ciclos seguido por 30 mg i/v de alemtuzumab. La respuesta global fue de 85%, con 29% de RC y 56% de RP. En 34 pacientes evaluados no se detectó ERM en 44%. Complicaciones infecciosas ocurrieron en 5 pacientes. Se ha observado mielosupresión prolongada en algunos pacientes.

**La combinación fludara/alemtuzumab (FLUCAM)** es factible, segura bien tolerada y con importante número de respuestas. Las mayores respuestas se observan en SP y MO. Actualmente el estudio CAM 314 trial del MDACC compara fludara sola versus fludara/alemtuzumab.

#### Rituximab

Como monoterapia en pacientes previamente tratados, tiene pobres respuestas, aun utilizados en dosis más altas que las habituales. Cuando se usa en combinación con fludarabina y ciclofosfamida, se obtienen buenos resultados. *En el estudio del MDACC<sup>97</sup>, en que se trataron 177 pacientes resistentes (15% habían recibido alquilantes sólo, 59% habían sido sensibles a regímenes que contienen fludarabina y 26% eran resistentes a fludarabina). Se obtuvieron 24% de respuestas completas (7% en los resistentes a fludarabina) y 74% de respuestas globales. La SLP y la SG fueron mejores ante repuestas por lo menos parciales, bajos niveles de beta 2 microglobulina, ausencia de cariotipos de alto riesgo o presencia aislada de 13q-. Si bien el agregado de rituximab a fludarabina o FC mejora los resultados, tiene limitado control a largo plazo en los pacientes resistentes a fludarabina o con cariotipo de alto riesgo. La SLE y la SG fue de 6% y 58% en aquellos que recayeron en un período < de 6 meses de haber recibido Fludarabina, versus 33% y 77% en los que recayeron en un período mayor a 6 meses. En este grupo además, 43% presentaron mutación o delección del gen p53.*

La quimioinmunoterapia puede alcanzar respuestas en pacientes en que la quimioterapia o inmunoterapia solas, no la obtienen.

## RECOMENDACIONES EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y SUCESIVOS

Depende siempre del objetivo terapéutico.

### 1. En tratamiento paliativo en pacientes añosos.

**1.1 Recaída luego de respuesta a dosis convencionales de cloranbucil:** nuevo curso del mismo (Grado B de recomendación: nivel II b de evidencia, NCI)

### 1.2 Pacientes refractarios a cloranbucil:

Fludarabina vo

Fludarabina –Ciclofosfamida vo

En los que no pueden recibir fludarabina: CVP y CHOP (Grado B de recomendación: nivel II b de evidencia, NCI).

### 2. Enfermedad progresiva luego de un año de administrarse fludarabina:

**2.1 Fludarabina** (Grado B de recomendación: nivel II b de evidencia, NCI).

**2.2 Fludarabina/ciclofosfamida**

**2.3 Fludarabina/ciclofosfamida/rituximab**

### 3. Enfermedad progresiva antes de un año de administrarse fludarabina:

**3.1 Fludarabina/ciclofosfamida** (Grado B de recomendación: nivel II b de evidencia, NCI)

**3.2 Fludarabina/ciclofosfamida/rituximab**

**3.3 Alemtuzumab como tratamiento de consolidación** en pacientes en que se obtiene RC con persistencia de EMR o **mantenimiento**<sup>98,99</sup>. (En investigación clínica, se estudia su administración a dosis menores a las empleadas en estudios previos, al parecer con similar eficacia, y en mantenimiento a intervalos dependientes de la linfocitosis, ya que esta es determinante de la farmacocinética de la droga. Mayor vida media a menor linfocitosis).

### 4. Pacientes refractarios a fludarabina o fludara/ciclofosfamida:

**4.1 Alemtuzumab: En pacientes menores de 65 años**, con elementos biológicos de mal pronóstico, **sin adenopatías bulky** (Grado B de recomendación, nivel 2b de evidencia, NCI.) En pacientes con adenopatías bulky se recomienda una cito reducción previa con PQT: CVP, ChoOP. Altas dosis de metil prednisolona más alemtuzumab es muy eficaz en este

marco.

### 4.2 Alemtuzumab + fludarabina con o sin ciclofosfamida

**4.3 Rituximab + fludarabina**, con o sin ciclofosfamida (Grado B de recomendación, nivel 2b de evidencia, NCI).

**4.4 Alemtuzumab como tratamiento de mantenimiento.** (En investigación clínica, de acuerdo a casos particulares).

## 5. Trasplante

**5.1 Trasplante autólogo TPHSP**, en pacientes menores de 60 años con respuestas completas o muy buenas respuestas parciales. Si las respuestas completas son moleculares se recomienda la criopreservación de células progenitoras hemopoyéticas y la consolidación con autotrasplante.

**5.2 Trasplante alogénico** en pacientes jóvenes, con buen performance-status, con enfermedad de mal pronóstico, antes del desarrollo de quimiorresistencia y en refractarios.

**5.3 TMO alogénico semiablatoivo** Se preferirá al TPH alogénico convencional.

- **Regímenes condicionantes** dependerán de cada Centro, se recomiendan aquellos basados en fludarabina (± rituximab).

- **Inmunomanipulación post trasplante** el uso de rituximab, disminuye la incidencia de GVHD y potencia el efecto inmunológico GVL<sup>98</sup> (en fase de investigación).

## OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

### Esplenectomía:

Esplenomegalia masiva sintomática  
Citopenias refractarias, autoinmunes  
Hiperesplenismo

La mortalidad operatoria se sitúa entre 1.5%-9% con una morbilidad (en especial infecciones) de 26%-54%<sup>100-104</sup>. En pacientes, la mayoría quimiorrefractarios, en que se realizó esplenectomía para mejorar anemia o trombocitopenia, la respuesta fue de 50%-77% y 61%-88% respectivamente, en general durables (3 años).

**Radioterapia.** Paliativa o complementaria.

Irradiación esplénica, en pacientes con esplenomegalia sintomática que no

responden a quimioterapia y está contraindicada la esplenectomía, 50%-90% experimentan reducción del tamaño del bazo, con alivio del dolor e incluso remisión hematológica<sup>36</sup>.

Reducción de masas ganglionares bulky. Se puede obtener respuesta en un 81% de los pacientes con dosis de 4 Gy<sup>105</sup>. Bajas dosis en lugar de dosis convencionales pueden ser suficientes en paliar síntomas debidos a masas nodales, con menor toxicidad.

#### TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

Las complicaciones infecciosas son frecuentes en la LLC, con una incidencia de 0.26 – 0.47 por paciente por año, siendo responsable del 50% de las muertes en esta enfermedad. El reconocimiento precoz de las infecciones y la indicación de tratamiento apropiado es crítica para la supervivencia en estos pacientes. Los factores que predisponen a las infecciones se relacionan con la enfermedad y con los tratamientos.

Se destacan: hipogammaglobulinemia, neutropenia, alteración funcional de células T y NK y complemento<sup>106</sup>. El riesgo es mayor, a mayor edad y estadios más avanzados y en pacientes en tratamiento con análogos purínicos que para alquilantes. La tasa de infección luego de fludarabina puede ser entre 80%-90% en pacientes con pesados tratamientos previos y refractarios a fludarabina<sup>107</sup>.

Los agentes más frecuentes son:

1. bacterias (pneumococcus, haemophilus influenzae, staphylococcus) con afección respiratoria, pielonefritis, sepsis, tejidos blandos y tracto urogenital.
2. Hongos (candidiasis).
3. Virus (herpes Zoster).
4. Infecciones oportunistas (Pneumocystis carinii), han aumentado desde la introducción de fludarabina, altas dosis de metilprednisolona y alemtuzumab<sup>49</sup>.

#### Profilaxis contra:

**Pneumocystis carinii**, con trimetoprim sulfametoxazol o pentamidina en nebulización se recomienda de rutina en todos los pacientes que reciben análo-

gos purínicos o alemtuzumab, debiéndose continuar por un período mínimo de 6 meses luego de finalizar los tratamientos (Grado C de recomendación; nivel IV de evidencia, NCI).

**Herpes zoster/simple y micosis**, con aciclovir y fluconazol, para pacientes que reciben análogos purínicos o alemtuzumab, particularmente si hubo una historia previa de infección herpética o micóticas.

**Candidiasis** con fluconazol en pacientes que reciben altas dosis de metilprednisolona.

**Reactivación de CMV**, se ve en 10% de pacientes tratados con alemtuzumab. Se recomienda efectuar PCR para citomegalovirus semanal y ante positividad, diferir tratamiento, control y según cuadro clínico iniciar antivirales del tipo del ganciclovir iv o valganciclovir vo. Puede reiniciarse terapia con alemtuzumab una vez negativizado el PCR.

**Gammaglobulina i/v (Ig iv)**. Los pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes deben ser tratados con Ig iv profiláctica periódica. (Grado A de recomendación: nivel Ib de evidencia, NCI). En un estudio doble ciego randomizado con 84 pacientes con niveles de IgG menor al 50% del límite inferior normal o historia de una o más infecciones, recibieron Ig iv 400mg/kg cada 3 semanas por un año o placebo<sup>108</sup>. Los que recibieron Ig iv tuvieron significativamente menos infecciones bacterianas (23 versus 42 – P = 0.01) e inicio más tardío de la primera infección durante el período del estudio. No se encontró beneficios en la supervivencia, la administración crónica de Ig iv es cara y beneficio a largo plazo mayor a un año no ha sido probado. Se han visto iguales resultados con dosis menores<sup>109,111</sup>. Ningún estudio ha demostrado efectos sobre la incidencia de infecciones virales, micóticas ni supervivencia global<sup>112</sup>.

La inmunización ha tenido una respuesta subóptima<sup>113</sup>. No se conoce el beneficio de la vacunación contra patógenos comunes. Se recomienda vacunación anual contra la gripe, siendo incierto el beneficio. Debe tenerse en cuenta la inmunosupresión vinculada a tratamientos (alemtuzumab, post trasplante, etc.)

que disminuyen la eficacia de la vacunación, y el tipo de vacunas (gérmenes muertos o atenuados). Se debe educar acerca del riesgo de infecciones y de consulta médica precoz ante síntomas orientadores.

Tratamiento: Deben utilizarse antibióticos de amplio espectro contra los gérmenes más comunes, según protocolo de infecciones del centro, tan pronto sean obtenidos los cultivos.

#### CITOPENIAS AUTOINMUNES

La anemia hemolítica autoinmune por Ac calientes ocurre en 4%-40%, el PTA en 1%-2% y la aplasia pura de serie roja en menos de 1%<sup>114</sup>. Estas complicaciones ocurren más frecuentemente en el curso de la enfermedad y en especial en estadios avanzados.

La incidencia de AHAI en pacientes tratados con fludarabina de inicio es del 2% y alcanza más de 20% en pacientes con pesados tratamientos previos<sup>115</sup>.

El tratamiento de la AHAI por Ac calientes y el PTA se efectúa según las guías de tratamiento de las formas idiopáticas de estas afecciones (Grado C de recomendación: nivel IV de evidencia, NCI).

Las citopenias autoinmunes siguiendo a análogos de las purinas son frecuentemente severas y pueden ser fatales<sup>116</sup>. La reexposición a fludarabina genera hemólisis recurrente, aunque se ha informado de pacientes que la han tolerado bajo tratamiento con ciclosporina A. En pacientes que han sufrido una citopenia autoinmune vinculada a tratamiento con análogos purínicos, se recomienda evitar el retratamiento con estas drogas (Grado B de recomendación; nivel IIa de evidencia, NCI). El riesgo de AHAI en pacientes con prueba de Coombs directa positiva sin hallazgo de hemólisis que se exponen a análogos purínicos no se conoce. Se recomienda que, de usarse, se haga con mucha precaución, debiéndose monitorizar regularmente los niveles de hemoglobina y la prueba de Coombs, así como elementos de hemólisis.

La aplasia pura de la serie roja, puede ser tratada con esteroides y ciclosporina A.

Según estudios recientes, rituximab ha sido eficaz en el tratamiento de estas 3 citopenias autoinmunes, refractarias a otros tratamientos<sup>117-119</sup>.

### **TRANSFORMACIÓN LINFOMATOSA (SÍNDROMES DE RICHTER)**<sup>120-122</sup>

La incidencia de linfomas no Hodgkinianos es de 5% a 10%, ya sea en forma concurrente con el diagnóstico de la LLC, o más frecuentemente en la evolución. El pronóstico es muy malo, con supervivencia media inferior a 1 año, aunque un 20% puede vivir más de 5 años con PQT agresiva.

Se deberá tener en cuenta este diagnóstico ante la presencia de: adenopatías de crecimiento progresivo, masas abdominales, compromiso extranodal, fiebre y

pérdida de peso, duplicación de los niveles de LDH<sup>120-122</sup>.

La mayoría de los casos corresponden a linfomas difusos a grandes células, aunque hasta un 10%-15% se presentan células Reed-Sternberg like. Los linfomas surgen de la transformación de la clona leucémica, o son clonalmente no relacionados. Ha sido detectado el virus de Epstein-Barr en las células Reed-Sternberg like, en pacientes tratados con análogos purínicos.

No puede ser recomendado ningún tratamiento estándar para la transformación linfomatoso en la LLC, siendo la mayoría

de los reportes de tratamiento de pobres resultados (Grado C de recomendación: nivel 1V de evidencia, NCI). Así, se han usado regímenes similares al CHOP o incluso ABVD en aquellas formas con células R-S like<sup>120-122</sup>.

### **SÍNDROME DE LISIS TUMORAL**

Es poco frecuente, siendo su incidencia de 1 en 300 pts, tratados con quimioterapia por enfermedad bulky. Se previene controlando la uricemia, adecuando la hidratación, el balance hidroelectrolítico y si fuera necesario en casos de hiperleucocitosis marcada, leucaferesis previa al tratamiento.

## ANEXO 1

**Fludarabina** 25 mg/m<sup>2</sup> i/v durante 5 días, cada mes  
**Fludarabina oral** 40 mg/m<sup>2</sup>/día vo x 5, cada 4 -6 semanas,

### FC

*Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> D1-3 iv*  
*Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> D1-3.iv*

### Fludarabina - rituximab (FR)

Rituximab 375 mg iv día 1  
 Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> i/v durante 5 días

### Fludarabina - ciclofosfamida - rituximab (FCR)

*Rituximab 375 mg iv día 1*  
*Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> i/v días 1-3*  
*Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> iv días 1-3.*

**Alentuzumab** iv ascenso programado en la primera semana (3, 10 y 30 mg iv) **la primer semana** (con premedicación: difenhidramina, paracetamol e hidrocortisona) 30 mg iv 3 veces por semana hasta un total de 8 a 12 semanas o máxima respuesta *tolerada*.

*Alentuzumab* s/c 30 mg 3 veces por semana, durante 18 semanas

- **La primera semana se puede comenzar con 10 mg** y luego pasar a 30 mg según esquema. (con premedicación: difenhidramina y paracetamol)

Se administrará la mitad de la dosis en una inyección subcutánea en cada muslo.

- Se recomiendan protocolos que contemplen **tratamiento en dosis progresivamente descendentes de acuerdo a respuesta y tolerancia**

30 mg 3 veces por semana hasta remisión parcial

30 mg dos veces por semana por un periodo de entre 2 a 4 semanas

30 mg una vez por semana hasta completar por 4 semanas

30 mg una vez por mes por lo menos por 6 a 12 meses (o hasta alcanzar la RC molecular)

### PROFILAXIS

**Anti pneumocitis carinii:** Trimetoprin-sulfametoxazol, 2 a 3 veces por semana

**Herpes virus** con: Aciclovir (hasta 2 comp cada 8 hs).

Deberá continuarse hasta 2 - 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

**Monitorización de viremia a citomegalovirus** por técnicas de PCR para detección precoz de CMV y comienzo con drogas antivirales.

**Valganciclovir vía oral**, 900 mg/día como tratamiento preventivo de viremia positiva o mantenimiento

Si existe **clínica, o fiebre Ganciclovir iv a dosis terapéuticas** 5 mg/kg/día.

Se propicia el desarrollo de técnicas que cuantifique la carga viral por PCR, para mejor manejo de la intensidad y beneficio del tratamiento antiviral.

**La profilaxis antimicótica.** Queda a consideración de cada equipo.