



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2021

Sociedad Chilena de Hematología

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



Declaración

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

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta noviembre de 2020.

Conflicto de interés

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

Actualización periódica

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

Autores

Versión 3.0

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

Dra. Carmen Cao Pochintesta
Dra. Mónica Torrens Parraguez
Dr. Christopher Tabilo Heavey

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:

Dra. Patricia Fardella Bello, Dra. María de los Angeles Rodríguez Siclari, Dra. Gloria Rubio Arancibia.

Sociedad Chilena de Hematología

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



ALCANCE DE LA GUÍA

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

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

Usuarios a los que está dirigida la guía:

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

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

Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

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

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Leucemia Linfática Crónica, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional. Facilitar y ayudar a los hematólogos en el proceso diagnóstico de la enfermedad y en la búsqueda de factores pronósticos y predictivos de respuesta.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile y establecer recomendaciones terapéuticas que puedan ser utilizadas para la elección del mejor tratamiento en cada tipo de paciente, homogeneizando el manejo de la LLC y facilitando el acceso en los distintos centros hospitalarios a los nuevos fármacos.

Sociedad Chilena de Hematología

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



TABLA DE CONTENIDOS

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. METODOLOGÍA Y RECOMENDACIONES**
- 3. CURSO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO Y ETAPIFICACIÓN**
- 4. ESTUDIOS GENÉTICOS Y MOLECULARES: FACTORES PRONÓSTICOS**
- 5. DECISIÓN DE TRATAMIENTO**
- 6. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**
- 7. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**
- 8. TRATAMIENTO DE RESCATE**
- 9. ALGORITMO SECUENCIAL**
- 10. TOXICIDAD**
- 11. SEGUIMIENTO**
- 12. TRATAMIENTO DE SOPORTE**
- 13. VACUNACIÓN RECOMENDADA**
- 14. BIBLIOGRAFÍA**

Sociedad Chilena de Hematología

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



1. INTRODUCCIÓN

Incidencia y morbimortalidad a 2018 (1)(2)(3)

La leucemia linfocítica crónica (LLC) representa aproximadamente el 25% de los nuevos casos de leucemia. El riesgo promedio que tiene una persona de padecer LLC durante su vida es de aproximadamente 1 en 175 (0.57%). Constituye el 0.8% de todos los cánceres y el 25-30% de las leucemias del adulto.

La LLC es la forma más común de leucemia en Occidente (LLC tipo B), pero es significativamente menos frecuente en Asia. La edad media de diagnóstico en los EE. UU., Europa, Australia y Latinoamérica es de 70 años de edad, con aproximadamente una cuarta parte de los pacientes <65 años y aproximadamente un 6% menores de 50 años **(4)(5)**. La LLC tiene un predominio masculino y los hombres tienen más probabilidades de tener progresión de la enfermedad.

En Chile, en hombres, las tres mayores tasas de incidencias ajustadas del país se concentran en las regiones de Magallanes (8,0 por 100.000 hombres), Biobío y Metropolitana (7,0 por 100.000 hombres); en tanto que en mujeres proceden de la Región de la Araucanía (5,54 por 100.000 mujeres), Biobío (5,33 por 100.000 mujeres) y los Ríos (5,3 por 100.000 mujeres) **(6)**.

Respecto a la mortalidad, el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) reportó 794 muertes como consecuencia de la leucemia durante el año 2016. La tasa de mortalidad cruda estimada asciende a 4,36 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad ajustada a 3,54 por 100.000 habitantes. La evolución de la tasa de mortalidad ajustada entre los años 2000 a 2016 en el país, muestra un modesto incremento de 3,44 a 3,54 por 100.000 habitantes **(6)**.

GLOBOCAN estima que la incidencia mundial de leucemia general en 2012 fue de 351.965 casos (ASR de 4,7 por 100.000). La incidencia de leucemia general en regiones más desarrolladas en 2012 se estimó en 141.274 (ASR de 7,2 por 100.000) frente a una incidencia de 210.691 (3,8 por 100.000 personas-año) en las regiones menos desarrolladas. GLOBOCAN no proporciona información sobre la leucemia linfocítica crónica (LLC).

Un estudio de EE. UU. publicado en 2004 estima que la incidencia mundial de LLC está entre <1 y 5,5 por cada 100.000 personas; se presenta con más frecuencia en caucásicos. Según el mismo estudio, la edad promedio de diagnóstico es entre los 64 y 70 años. Existencia de historia familiar de LLC es un factor de riesgo destacado para desarrollar la enfermedad. **(7)**

La historia natural de la LLC es heterogénea. Algunos pacientes tienen una supervivencia inferior a los 2-3 años (por complicaciones y progresión). La mayoría viven entre 5-10 años, con un curso inicial estable, pero seguido de una fase progresiva y luego de una fase de resistencia con morbilidad considerable, tanto por la enfermedad como por las complicaciones infecciosas y eventualmente por neoplasias secundarias. Una proporción menor permanecen estables durante largos períodos de observación. **(8)(9)**

En Chile es una enfermedad GES (Garantías explícitas en Salud) con fuerza de Ley. Si bien la decisión de tratamiento es tomada por el médico tratante se recomienda presentar los casos a un Comité especializado de Hematología establecido, por lo general, en cada Institución sea pública o privada (Normativas de calidad asociadas a GES).

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



2. METODOLOGÍA Y RECOMENDACIONES

Metodología: De acuerdo al nivel de evidencia y siguiendo los criterios establecidos por la Agency for Health Research and Quality; recomendaciones que se obtuvieron se clasificaron según los criterios del National Comprehensive Cancer Network (NCCN); opiniones de expertos del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) y el Grupo alemán para el estudio de LLC (Hallek et al.2020)

Los aspectos más relevantes a considerar en la actualidad son los siguientes:

- Nuevos índices pronósticos y nuevos marcadores pronósticos genéticos o biológicos.
- La relevancia clínica de las alteraciones genómicas encontradas en la LLC, incluyendo las mutaciones del gen TP53.
- El papel pronóstico del estado mutacional del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV).
- Las actualizaciones con respecto a la evaluación inicial.
- Una evaluación de respuesta actualizada para los nuevos fármacos (inhibidores del receptor de células B (BCR) e inhibidores de BCL2).
- La aparición de nuevas moléculas y su posicionamiento en los algoritmos de tratamiento.

3. CURSO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO Y ETAPIFICACIÓN

La LLC es muy heterogénea: los pacientes con **enfermedad indolente** pueden no requerir nunca terapia, mientras que otros pueden progresar rápidamente y requerir tratamiento al inicio de la enfermedad.

La presentación más común en países desarrollados es una linfocitosis asintomática detectada por análisis de sangre (pesquisa incidental en hemograma).

Los pacientes con **enfermedad progresiva** tienen linfocitosis creciente, adenopatías, hepato-esplenomegalia e infiltración de la médula ósea que resulta en insuficiencia de la médula ósea con anemia y trombocitopenia. Estos hallazgos clínicos son la base de los dos principales sistemas de estadificación de Rai y Binet **(10)**

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

El recuento de linfocitos monoclonales en la sangre es \geq a 5.000/mm³, mantenidos al menos 3 meses.

La clonalidad de los linfocitos B debe ser demostrada mediante técnicas de citometría de flujo, con un inmunofenotipo característico monoclonal (células B: CD79b+, CD19+, CD20+d, CD5+, CD23+, CD160+/-, CD200+, kappa+ o lambda+). Se observa un exceso clonal de expresión débil de cadenas Kappa ó Lambda en la membrana de los linfocitos B que es diagnóstica: Kappa: Lambda > 6:1 ó Lambda: Kappa: > 2:1 **(10)**

Los niveles de las inmunoglobulinas de superficie, CD20+ y CD79b+ son característicamente bajos comparados con los encontrados en las células B normales u otros síndromes linfoproliferativos (SLP). Un estudio reciente, ha confirmado que un panel de CD19, CD5, CD20, CD23, kappa y lambda, son suficientes para establecer el diagnóstico. **(11)**

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



En casos dudosos, marcadores como CD43 +/- +/-, CD79b --, CD81+, CD200+, CD10 pueden ayudar a definir el diagnóstico. **Tabla 1.** En los exámenes histológicos, la expresión del lymphoid enhancer binding factor 1 (LEF1) junto a los otros marcadores puede ayudar al diagnóstico de infiltración por LLC.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial:

Enfermedad	slg	slgM	CD5	CD10	CD20	CD11c	CD23	CD25	CD43	CD79b	CD103	FMC7	CD200
LLC	-/+	-	++	-	-/+	-/+	++	+	+	-/+	-	-	+ / ++
L.Prolinfocítica B	++		-/+	-	+	-/+	-/+	-/+	-/+	+	-	+	-/+
L.de células velludas	+	-	-(+)	-(+)	++	++	-	++	-	+	++	+	-/+
Linfoma del Manto	+	++	+	-	+	-/+	-	-/+	+	+	-	-/+	-
Linfoma marginal esplénico	+	++	-	-	+	+	-	-/+	-	+	-/+	+	-/+
Linfoma linfoplasmocitario	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-/+	-/+
Linfoma folicular	++	+	-	++	+	-/+	-/+	-/+	-	+	-	+	-/+
Linfoma difuso de células B	-/+	+	-	+d	+	-	-	-	-	+	-	+	-/+

La presencia de citopenias causadas por una infiltración típica en la médula ósea establece el diagnóstico de LLC, independiente del número de linfocitos circulantes o de la afectación ganglionar existente. **(12)**

La LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas (**LLCP**) son la **misma enfermedad** con formas de presentación diferente, por lo que deben tratarse de la misma forma.

El diagnóstico de LLCP requiere la presencia de linfadenopatías, la ausencia de citopenias causadas por un infiltrado medular clonal y un número de linfocitos B clonales en sangre periférica < 5.000/mm³.

En esta entidad, el diagnóstico debe ser confirmado mediante biopsia ganglionar y/o de otros tejidos. **(13)**

La linfocitosis B monoclonal (**LBM**) tipo LLC se define como la “LBM tipo LLC” con linfocitos < 5.000/mm³. con fenotipo de LLC, junto a la ausencia de signos o síntomas relacionados con la LLC, (en 3% de los > 40 años y en 6% de los > 60 años); presencia de linfonodos < n 1.5 cm; ausencia de anemia o trombocitopenia, acorde a los criterios de la WHO 2016. **(14)** La progresión a LLC ocurre en 1% –2% de las LBM por año. **(15)(16)**

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

Evaluación completa pretratamiento

- ✓ Hemograma, formula leucocitaria
- ✓ Inmunofenotipo en Sangre Periférica, panel debe incluir siempre CD38 y ZAP70**(17)(18)**
- ✓ Comorbilidades
- ✓ ECOG
- ✓ Determinación del tamaño (medición) de adenopatías y organomegalias
- ✓ Aspirado/Biopsia de Médula ósea (opcional). El grado y modelo de infiltración medular (difuso vs. no difuso) puede indicar la carga tumoral, pero su valoración no es necesaria de forma rutinaria
- ✓ β2 microglobulina
- ✓ Perfil Bioquímico
- ✓ Electroforesis de proteínas y cuantificación de Inmunoglobulinas

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



- ✓ Anticuerpos anti: VIH, Hepatitis, CMV, EVB
- ✓ Test de Coombs directo
- ✓ Hierro sérico
- ✓ Determinación de Vit D sérica (valor pronóstico independiente)
- ✓ Tomografía axial computada (cuello, tórax, abdomen y pelvis) **(19)**
- ✓ PETSCAN (opcional)
- ✓ Estudios citogenéticos y moleculares (FISH para delección 17p) **(20)**
- ✓ Estado mutacional del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV)

Etapificación (21)

Los dos sistemas ampliamente aceptados para su uso tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos, son las clasificaciones integradas de la **clasificación Rai y Binet** de la siguiente manera: A(0), A(I), A(II); B(I), B(II); y C(III), C(IV). **Tabla 2.**

Ambas se basan en datos provenientes de la exploración física y de parámetros de laboratorio, sin que requieran técnicas de imagen, aportando información relativa a la carga tumoral y al pronóstico de los pacientes, pero no identifican los pacientes con un comportamiento agresivo, sobre todo en estadios iniciales, ni la posible respuesta a un determinado tratamiento.

Tabla 2

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



4. ESTUDIOS GENÉTICOS Y MOLECULARES: FACTORES PRONÓSTICOS (22)(23)(24)(25)(26)

HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE (FISH): rearreglos genómicos de importancia pronóstica.

En Sangre periférica (SP): (Identificación del 80 % de los casos)

- Deleción del brazo largo del cromosoma 13 [del(13) (q14)].
- Trisomía del cromosoma 12
- Deleciones del brazo largo del cromosoma 11 (del(11q)) y del brazo corto del cromosoma 17 (del(17p))

En estudios retrospectivos de análisis de alteraciones cromosómicas detectadas por FISH, los pacientes con del(11q) y/o del(17p) presentan peor pronóstico, resistencia a alquilantes y a fludarabina, que aquellos con cariotipo normal o del (13 q) como única alteración citogenética, de buen pronóstico. Se recomienda tomar como punto de corte <80%, por encima de ese valor presenta pronóstico desfavorable.

CARIOTIPO:

Cariotipo convencional: La estimulación apropiada de las células de LLC “in vitro” ha permitido mejorar el rendimiento en este cariotipo, lo que permite identificar alteraciones cromosómicas adicionales con posible significado pronóstico.

Cariotipo complejo: (presencia de 3 a 5 alteraciones cromosómicas) , puede conllevar significado pronóstico adverso; no se recomienda su realización en la práctica diaria; son necesarios más datos de estudios prospectivos para validar dicho valor pronóstico.

La detección de translocaciones no propias de la LLC, como la t(11;14) o t(14;18) mediante ambas técnicas facilita el diagnóstico de otros síndromes linfoproliferativos como el linfoma del manto o el linfoma folicular.

ESTUDIOS MOLECULARES: (27)(28)(29)

No se ha detectado ningún gen alterado patognomónico de la LLC y la densidad de mutaciones por caso es baja en comparación con otras enfermedades neoplásicas.

Se han descrito un total de 40 genes alterados en LLC, algunos de los cuales tienen un indudable valor pronóstico, pero únicamente las disrupciones del gen TP53 presentan valor predictivo al tratamiento, por lo cual en la actualidad sólo se recomienda el estudio mutacional de este gen, ya que incrementa el número de casos positivos respecto al análisis de la del(17p) por FISH.

Es recomendable que todos los centros que diagnostiquen LLC incorporen el estudio de mutaciones de TP53 en sus estudios moleculares rutinarios antes de iniciar tratamiento, ya sea por Método de Sanger o mediante secuenciación masiva de última generación (NGS) (Nivel de Evidencia III).

Además, los pacientes que presentan del(17p) y/o mutación de TP53 (frecuencia alélica superior al 10% mediante secuenciación Sanger de ADN) tienen un pronóstico inferior con mala respuesta a la inmunoterapia convencional, y presentan mejores resultados con fármacos inhibidores del receptor de células B (BCR) o de BCL 2.

También se ha demostrado que la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de los pacientes que presentan del(17p) y aquellos con mutaciones de TP53 detectadas por secuenciación de Sanger en ausencia de del(17p), es similar (30) .

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



Por tanto, la evaluación de la del(17p) así como de la mutación de TP53 debe guiar las **decisiones terapéuticas** en la práctica diaria antes de iniciar la primera y subsiguientes líneas de tratamiento.

Estudios de secuenciación masiva han demostrado la existencia de mutaciones en otros genes con valor pronóstico **favorable (MYD88) o desfavorable NOTCH1, SF3B1, TP53, ATM, BIRC3**. (31)

Si bien su incidencia al diagnóstico es baja (<10%), su frecuencia aumenta con la evolución de la enfermedad (p. ej. La alteración de TP53 está presente en 10% de casos al diagnóstico, 30% en la progresión o recaída y en el 50% de los casos que se transforman a Síndrome de Richter).

ESTADO MUTACIONAL DE IGHV:

El estado mutacional de IGVH permite definir dos grupos de pacientes: IGVH **mutado (M)** (<98% de homología respecto de la línea germinal) asociado a **buen pronóstico** y **no mutado (NM)** ($\geq 98\%$ de homología) relacionado a **mal pronóstico**, (estadísticamente significativo en estadios Binet A).

Se han descrito diferentes estereotipos de IGHV con diferente pronóstico, pero actualmente no se recomienda la evaluación de los estereotipos de IGHV en la práctica diaria (p.ej.: IGHV 3-21 se asocia a pronóstico desfavorable).

Dado que el estado mutacional de IGHV es estable a lo largo de la enfermedad, no es necesario repetir este estudio por segunda vez.

CLASIFICACIÓN PREDICTIVA Y PRONÓSTICA: Tabla 3 (17) (18) (19)

Tabla 3. Factores predictivos desfavorables

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

Basándose en éstos últimos se han desarrollado nuevos sistemas pronósticos basados en análisis de multivariadas, los cuales son muy útiles para identificar tanto pacientes de alto riesgo, como aquellos de bajo riesgo incluso dentro de estadios avanzados.

Entre ellos cabe destacar **el CLL IPI (32)** o International Prognostic Index, que fue desarrollado utilizando los datos de 4500 pacientes tratados dentro y fuera de ensayos clínicos y que ha sido validado posteriormente en varios estudios (33)(34). Este índice pronóstico tiene el valor de incluir variables con valor pronóstico independiente. **Tabla 4.**

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



Tabla 4: Índice pronóstico LLC-IPI

Predictores independientes de SG	Puntuación
Edad >65 años	1 punto
Estadio clínico >0	1 punto
del17 p y/o mut TP53	4 puntos
IGHV no mutado (NM)	2 puntos
Beta 2 microglobulina >3,5 mg/dl	2 puntos

El CLL-IPI separa cuatro grupos con diferentes sistemas operativos en 5 años. **Tabla 5.** Un valor muy importante de CLL-IPI también reside en el hecho de que identifica, con mayor precisión que la estadificación clínica, a los pacientes con LLC sin necesidad de terapia.

Pacientes con CLL-IPI de bajo riesgo (0-1) y enfermedad asintomática **no requieren tratamiento (35)(36)**, incluidos los inhibidores de la tirosinkinasa de Bruton o los antagonistas de BCL2, solos o en combinación con anticuerpos monoclonales. La decisión de iniciar el tratamiento depende de la presencia de **enfermedad activa / sintomática**.

Tabla 5 – Categorías diferentes según CLL-IPI

Categoría CLL-IPI	Puntuación	Supervivencia a 5 años	Consecuencia clínica
Bajo riesgo	0 a 1	93.2%	No tratar
Riesgo intermedio	2 a 3	79.3%	No tratar excepto, si la enfermedad es realmente sintomático
Alto riesgo	4 a 6	63.3%	Tratamiento indicado excepto, si la enfermedad es asintomática
Riesgo muy alto	7 a 10	23.3%	Tratar, pero no usar quimioterapia; <u>sí</u> terapias diana o tratamiento en ensayos clínicos

5. DECISIÓN DE TRATAMIENTO:

Enfermedad activa:

- Evidencia de insuficiencia medular progresiva: aumento de la anemia y/o trombocitopenia
- Niveles Hb <10 g/dL; plaquetas < 100.000/μl : Inicio de terapia
- Plaquetas <100.000/μl : no requiere siempre de una intervención terapéutica
- Esplenomegalia masiva (≥ 6 cm BRC izq.), progresiva o sintomática
- Linfadenopatías masivas (≥ 10 cm en el diámetro más largo) o progresivos o sintomáticos
- Linfocitosis en aumento de ≥ 50% en período de 2 meses o linfocitos tiempo de duplicación (**LDT**) menor a 6 meses
- **LDT** : regresión lineal con extrapolación de los recuentos de linfocitos absolutos (RAL), obtenidos cada 2 semanas (observación de 2-3 meses)
- RAL en SP de < 30.000/μl puede requerir un período de observación más largo para determinar el **LDT**
- Otros factores contribuyen a la linfocitosis (P.ej.: infecciones, uso de esteroides) se excluyen
- Enfermedad autoinmune (AHA) ó TI, que no responde a corticosteroides

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



- Compromiso extranodal sintomático o funcional (P.ej.: piel, riñón, pulmón, columna vertebral)
- Síntomas por enfermedad:
 - (a) Pérdida de peso involuntaria $\geq 10\%$ 6 meses antes
 - (b) Fatiga significativa (ECOG o PS 2 ó mayor: incapacidad de realizar actividades habituales)
 - (c) Fiebre $\geq 38.0^\circ \text{C}$ durante 2 o más semanas sin evidencia de infección
 - (d) Sudoración nocturna durante ≥ 1 mes sin evidencia de infección

La hipogammaglobinemia o paraproteinemia monoclonal u oligoclonal no constituyen por sí solas una base para iniciar la terapia. Se recomienda evaluar el cambio en estas anomalías proteicas, si los pacientes son tratados.

Los pacientes con LLC debutan con un recuento elevado de leucocitos; sin embargo, la **leucostasis** rara vez ocurre en ellos. En consecuencia, el recuento absoluto de linfocitos (RAL) no debe utilizarse como el único indicador de tratamiento.

6. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA:

Se evaluará la respuesta al tratamiento administrado a los 2 meses de haber finalizado el mismo en el caso de **inmunoquimioterapia** y en el caso de **tratamiento continuado**, se sugiere a los 2 meses de haber alcanzado la respuesta máxima: clínica y analítica.

Salvo que el paciente esté dentro de un ensayo clínico o se requiera por otra causa, no se recomienda el uso rutinario de evaluación de la respuesta medular. **Tabla 6.**

Tabla 6

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Enfermedad progresiva	Enfermedad Estable
Tamaño ganglionar	Ninguno $>1,5$ cm	Disminución $>50\%$	Aumento $>50\%$	Sin cambios objetivos
Tamaño hígado/bazo	Normal	Disminución $>50\%$	Aumento $>50\%$	Sin cambios objetivos
Síntomas constitucionales	No	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Neutrófilos $\times 10^9/\text{L}$	>1.5	>1.5 o elevación $>50\%$	Cualquiera	Cualquiera
Linfocitos $\times 10^9/\text{L}$	Normal ¹	Disminución $>50\%$	Aumento $>50\%$	Sin cambios objetivos
Hemoglobina (g/dl)	>11	>11 o elevación $>50\%$	Descenso $>50\%$ por LLC	Sin cambios objetivos
Plaquetas $\times 10^9/\text{L}$	>100	>100 o elevación $>50\%$	Descenso $>50\%$ por LLC	Sin cambios objetivos
Examen de MO (linfocitosis)	Normal ($<30\%$)	$>30\%$ o nódulos linfoides B	Aumento $>30\%$ de lo normal	Sin cambios objetivos

1 La cifra de linfocitos debe ser $< 4 \times 10^9/\text{L}$

El International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) para el tratamiento en leucemia linfática crónica (LLC), que ha sido publicada en la revista científica Blood.(37) da una descripción detallada de la evaluación de la respuesta al tratamiento.

La erradicación completa de la **enfermedad mínima residual (ERM)** es un punto final deseado, y su evaluación es una categoría de respuesta adicional y cada vez más importante, resultando en 4 categorías de respuesta diferentes. **Tabla 7**



Tabla 7

Definición de respuesta en LLC, propuesta por el iwCLL.
Definición de respuesta completa (RC) en la práctica clínica: <ul style="list-style-type: none">• SP: Linfocitos < 4.000/ul.• MO: Linfocitos ≤ 30 %
Definición de respuesta completa (RC) en ensayo clínico: <ul style="list-style-type: none">• TAC negativo• Evaluación de ERM• MO: Biopsia con IHQ o CF (de acuerdo a la definición de ERM)

<u>Respuesta completa RC</u>	<u>ERM +</u>	<u>SLP</u> 61 meses
	<u>ERM (-)</u>	54 meses
<u>Respuesta parcial RP</u>	<u>ERM +</u>	35 meses
	<u>ERM(-)</u>	21 meses

Tener en cuenta que la evaluación de ERM no siempre es parte de la rutina analítica, aunque el parámetro se utilizará cada vez más para determinar la respuesta a la terapia: RC, remisión completa; TAC, tomografía axial computarizada; ERM, enfermedad residual mínima; RP, remisión parcial; SP, sangre periférica; MO, médula ósea.

El uso de citometría de flujo multicolor sensible, PCR o de la secuenciación de próxima generación (NGS) puede detectar enfermedad mínima residual (ERM) en muchos pacientes que lograron una respuesta clínica completa (RC). El valor de las evaluaciones de la ERM se ha comparado a la evaluación de la respuesta clínica en LLC, en 554 pacientes tratado en dos ensayos aleatorizados del Grupo de estudio alemán de LLC (CLL8 y CLL10). **(38)** Pacientes con remisión completa ERM negativa (RC), RP-ERM-negativo, RC-MRD-positivo y RP-MRD-positivo, experimentaron una mediana de SLP de 61, 54, 35 y 21 meses, respectivamente.

7. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (36)(39)(40)(41)(42)(43)

Los pacientes recibirán tratamiento cuando cumplan los criterios de **enfermedad activa** detallados anteriormente. Las recomendaciones de tratamiento se basan en la **presencia o no de factores pronósticos adversos** tales como:

- del(17p) (FISH)
- Mutación de TP53
- del(11q)
- Estado mutacional de IGHV
- Estado funcional del paciente
- Edad y performance status (edad cronológica y edad biológica)
- Comorbilidades (escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)) - (Charlson)
- Tratamientos concomitantes
- Tratamientos previos

Sociedad Chilena de Hematología

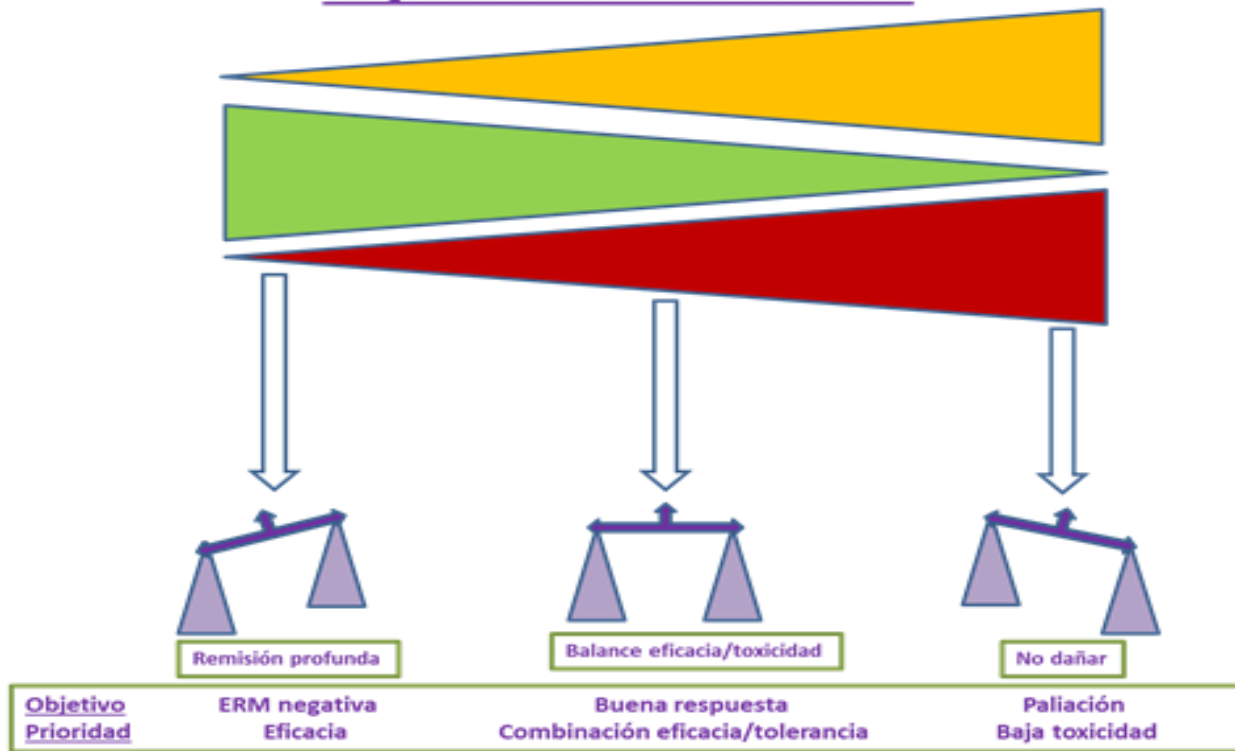
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Por todo ello, es imprescindible disponer de toda esta información antes de establecer cualquier indicación terapéutica:

- Objetivo a alcanzar
- Expectativas y preferencias del paciente
- Expectativa de vida normal:
 1. Candidatos a tratamiento activo (**go-go**), > de 70 años sin o con leves comorbilidades
 2. Pacientes con algunas comorbilidades y con una expectativa de vida aceptable en los cuales las decisiones serán individualizadas (**slow-go**)
 3. Pacientes débiles con comorbilidades severas y una muy corta expectativa de vida (**no go**)
 - a) Tratamiento paliativo pasivo (soporte)
 - b) Tratamiento paliativo activo (quimioterapia o inmunoterapia)

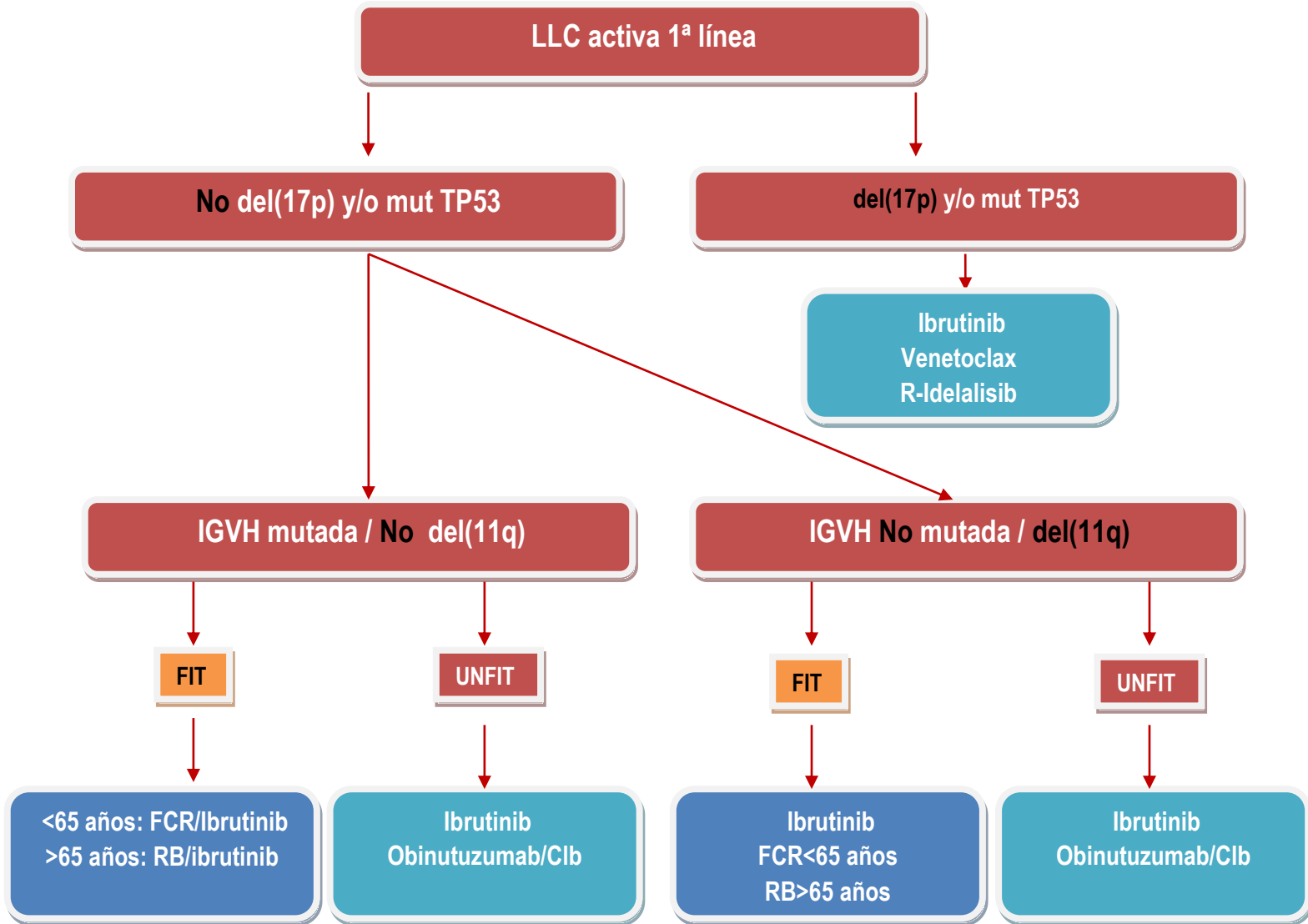
Objetivos del tratamiento

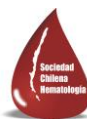


Adaptado de : Tait Shanafelt Hematology 2013: 158-167(44)/ ERM: ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA



Adaptado de GELLC19 (43):





Adaptado de Hallek, Update 2020. (36)

Etapa	Del(17p) o TP53 mut	Aptitud	IGVH	Tratamiento
Binet A-B, Rai 0-II, Enfermedad inactiva	Irrelevante	Irrelevante	Irrelevante	Ninguno
Enfermedad activa o Binet C, Rai III-IV	Si	Irrelevante	Irrelevante	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ibrutinib ➤ Venetoclax-Obinutuzumab ➤ Idelalisib+ Rituximab (si hay contraindicación para Ibrutinib)* ➤ Acalabrutinib**
Enfermedad activa o Binet C, Rai III-IV	No	Go - go	Mutada	FCR (BR > 65 años) o Ibrutinib
			No Mutada	Ibrutinib o FCR (BR > 65 años)
		Slow - go	Mutada	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Venetoclax-Obinutuzumab ➤ Clorambucilo-Obinutuzumab*** ➤ Ibrutinib
			No mutada	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Venetoclax-Obinutuzumab ➤ Ibrutinib ➤ Clorambucilo-Obinutuzumab

*intolerancia o refractariedad , ** alternativa si no es adecuado ibrutinib, *** considerar según disponibilidad de acceso a drogas

Pacientes con del (17p) y/o mutación de TP53

Los pacientes con alteración de TP53 **no** deben recibir inmunoquimioterapia.

Por orden de preferencia:

1. **Ibrutinib**: según resultados del estudio Fase II de Farroqui et al., con 47 pacientes con del(17p) y 4 con mut TP53, donde se describen tasas de respuestas globales (RG) del 97%, supervivencia libre de progresión (SLP) del 82% y supervivencia global (SG) del 80% 32 (Nivel de Evidencia IIa).**(45)**

2. Si existe contraindicación a ibrutinib (por la existencia de comorbilidades o medicación concomitante que impiden su uso):

- A. **Venetoclax**: la recomendación se basa en los estudios de venetoclax en pacientes en recaída o refractarios (R/R) **(46)(47)** (Nivel de Evidencia IIa).
- B. **Rituximab-Idelalisib**: La EMA desaconseja el uso de R-Idelalisib en primera línea. En el caso de que el paciente no pueda recibir ibrutinib o venetoclax, valorar cuidadosamente la posibilidad de usar R-Idelalisib. Su empleo está basado en el ensayo fase II de O'Brien et al., con 64 pacientes no tratados, 9 de ellos con del(17p) o mut TP53, SLP y SG no alcanzada 35 (Nivel de Evidencia IIa).

Sociedad Chilena de Hematología

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



El estudio M13-982, un ensayo fase II abierto actualizó sus resultados recientemente en una cohorte de 158 pacientes con LLC y deleción(17p+) (todos en recaída o refractarios, excepto 5), tratados con venetoclax. Con una mediana de seguimiento de 26,6 meses, la TGR fue del 77% con un 20% de respuestas completas (RC) y un 30% de enfermedad mínima residual (EMR) negativa, definida por Citometría de flujo: Presencia de un linfocito clonal en sangre periférica y/o médula ósea entre 10.000 leucocitos **(48)(49)(50)**. Venetoclax en monoterapia parece mejorar la consecución de EMR negativa.

En cuanto al uso de venetoclax tras ibrutinib o idelalisib más rituximab en pacientes con LLC se han publicado dos estudios tras los datos incluidos en el M14-032. En el análisis intermedio de un ensayo clínico fase II llevado a cabo tras el anterior a los 43 pacientes iniciales de la cohorte inicial de ibrutinib se les sumaron 48 más de la cohorte de expansión. Tras el inicio de venetoclax, con una mediana de seguimiento de 14 meses la TGR (tasa de respuesta global) fue del 65%, la mediana de SLP fue de 24,7 meses (estimada a los 12 meses del 75%) y la proyección a los 12 meses de la supervivencia global (SG) del 91%. La toxicidad más frecuente fue la hematológica y no se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento **(49)(50)**.

En el ensayo clínico MURANO algunos de los pacientes que han sufrido recaídas tras venetoclax-rituximab (VR) han sido tratados con inhibidores del receptor de células B (BCRi), principalmente ibrutinib o retratados con venetoclax, con buenas respuestas.**(51)(52)**

La combinación VR por lo general es más segura que bendamustina-rituximab (BR). Produce una mayor tasa de neutropenia que no se traduce en infecciones. Falta por saber en futuras actualizaciones, si VR produce una tasa similar de progresiones a síndrome de Richter y segundas neoplasias primarias.

❖ **Pacientes sin del (17p) y/o mutación de TP53 , IGHV mutada, ausencia de del(11q)**

Pacientes FIT:

<65 años: En el mismo orden de preferencia

1. **FCR**, basado en el ensayo CLL8, con una mediana de seguimiento de 5,9 años, donde el 69% de los pacientes tratados con FCR permanecen vivos (vs. 62% de los tratados con FC) y lo más importante, aquellos con IGHV mutada tienen una SLP no alcanzada, siendo las recaídas muy raras pasados los 9 años 36,37 (Nivel de Evidencia Ia).**(53)(54)**
2. **Ibrutinib**, según los datos del estudio reciente de Shanafelt et al. en el que se no se observan diferencias significativas en cuanto a SLP, en pacientes menores de 70 años con IGHV mutada, tratados con R-Ibrutinib versus FCR (Nivel de Evidencia Ib).**(55)**

>65 años: En el mismo orden de preferencia

1. **RB**, en pacientes >65 años: según resultados del estudio CLL10 con una SLP en el grupo de fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (FCR) de 53,6 meses versus rituximab,bendamustina (RB) de 38,5 meses. En >65 años, SLP no alcanzada para FCR vs. 48,5 meses para RB sin significación estadística, por lo que RB sería el estándar para >65 años en pacientes sin comorbilidades y FCR para <65 años **(56)** (Nivel de Evidencia Ib)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



2. **Ibrutinib**, en el estudio RESONATE 2, con una media de seguimiento de 29 meses, demuestra una RG de 92%, respuestas completas (RC) de 18%, SLP de 85% y SG de 95%, independientemente del estado mutacional de IGHV **(57)** (Nivel de Evidencia Ib).

Un ensayo reciente de Woyach et al. **(58)**, demuestra ventajas de ibrutinib frente a RB en pacientes mayores de 65 años no tratados en cuanto a SLP, aunque sin evidencia en mutados, ni diferencias en cuanto a SG (Nivel de Evidencia Ib)

Pacientes UNFIT:

En el mismo orden de preferencia

1. Ibrutinib (RESONATE 2) (Nivel de Evidencia Ib): **(55)** Un ensayo reciente Fase III, que compara ibrutinib más obinutuzumab frente a clorambucil más obinutuzumab en pacientes no tratados mayores de 65 años o UNFIT (incluidos aquellos con características de alto riesgo: del(17p), mut TP53, IGVH no mutada o de I(11q) 11q)) demuestra SLP más prolongada en el grupo tratado con ibrutinib más obinutuzumab. **(59)**
2. Obinutuzumab clorambucil **(60)** (Nivel de Evidencia Ib) CLL11.

Consideraciones especiales

- **FCR** ofrece muy buenos resultados en pacientes FIT sin la presencia de factores pronósticos adversos.
- Los resultados en cuanto a SLP y SG en el grupo de pacientes tratados con ibrutinib en el ensayo Resonate 2, son mejores que los publicados con otros esquemas terapéuticos.
- En pacientes UNFIT, hay que evaluar la presencia y tipo de comorbilidades, la existencia de tratamientos concomitantes, así como la elección de un tratamiento indefinido frente a un tratamiento limitado en el tiempo.

❖ Pacientes sin del(17p) ni mutación de TP53, IGHV no mutada y/o del(11q):

Pacientes FIT: En el mismo orden de preferencia

1. Ibrutinib, según datos recientes **(55)** donde se observan mejores resultados en cuanto a SLP y SG, en pacientes menores de 70 años con IGHV no mutada tratados con R-Ibrutinib frente a FCR (Nivel de Evidencia Ib).
2. FCR (< 65 años) o BR (> 65 años) (Nivel de Evidencia Ia).

Pacientes UNFIT: En el mismo orden de preferencia

1. Ibrutinib (Nivel de Evidencia Ib). Un ensayo reciente Fase III, que compara ibrutinib más obinutuzumab frente a clorambucil más obinutuzumab en pacientes no tratados mayores de 65 años o UNFIT (incluidos aquellos con características de alto riesgo: del(17p), mut TP53, IGVH no mutada o de I(11q) 11q)) demuestra SLP más prolongada en el grupo tratado con ibrutinib más obinutuzumab. **(59)**
2. Obinutuzumab-clorambucil **(60)** (Nivel de Evidencia Ib)

Consideraciones especiales

- Los pacientes mayores de 65 años tratados con ibrutinib tienen un pronóstico similar independientemente del estado mutacional de IGVH.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

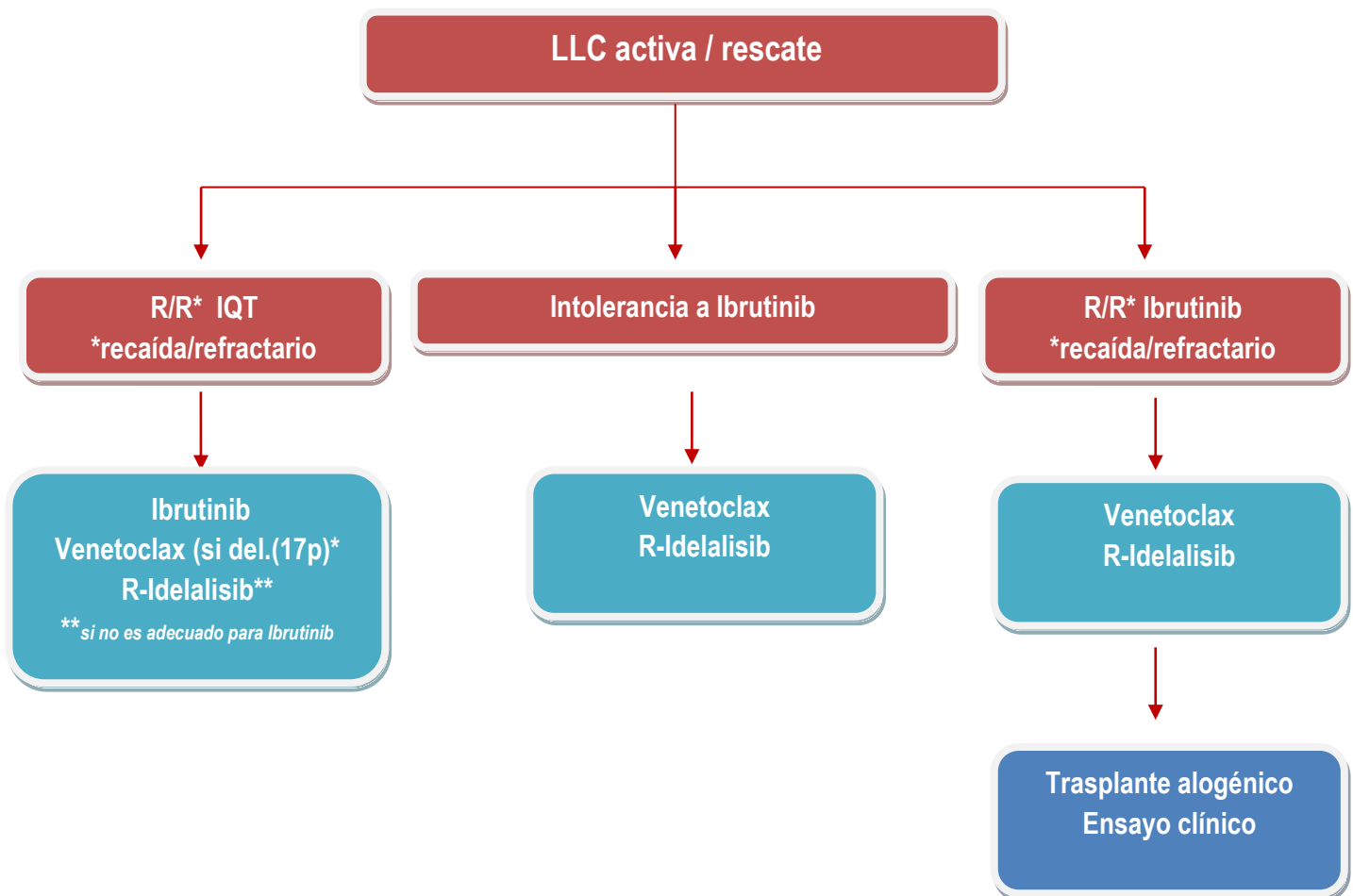
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



- Peor pronóstico de los pacientes con IGHV no mutada respecto a los que tiene IGHV mutada tratados con FCR.

8. TRATAMIENTO DE RESCATE

Adaptado de GELLC 19 (43):



❖ Pacientes R/R a inmunoterapia (IQT)

En el mismo orden de preferencia

1. Ibrutinib: La administración de Ibrutinib produce una mayor SLP y SG que el tratamiento de rescate con IQT **(64)** (Nivel de Evidencia Ib)
2. Si intolerancia o cualquier contraindicación a Ibrutinib:
 - Venetoclax: indicado en pacientes con del(17p) y/o mut de TP53 si no puede administrarse ibrutinib (por comorbilidades o medicación concomitante) **(47)** (Nivel de Evidencia IIa).
 - R- Idelalisib: recomendado si no puede administrarse ibrutinib ni venetoclax **(61)** (Nivel de Evidencia Ib)

Sociedad Chilena de Hematología

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



En referencia al ensayo MURANO **(62)** (reporta mejor SLP en el grupo de pacientes tratado con rituximab-venetoclax versus los que reciben rituximab-bendamustina), está aprobada la indicación de venetoclax asociado a rituximab en pacientes con LLC R/R que han recibido al menos un tratamiento previo.

❖ Pacientes R/R o intolerantes a Ibrutinib:

Se recomienda, aunque existan datos de progresión bajo terapia con ibrutinib, mantener el tratamiento con dicho fármaco hasta el inicio del tratamiento de rescate. La suspensión de ibrutinib puede llevar a la progresión súbita de la enfermedad.

En el mismo orden de preferencia

1. Venetoclax: según el ensayo fase II **(63)**, en 91 pacientes con LLC R/R que han recibido ibrutinib como último iBCR, se obtiene una RG de 65% y una SLP de 24,7 meses (Nivel de Evidencia IIa).
2. R-Idelalisib 45 (Nivel de Evidencia IIa) En los pacientes jóvenes con criterios de enfermedad de alto riesgo y que progresen tras ibrutinib y venetoclax, considerar la posibilidad de TPH alogénico o ensayo clínico con células CAR T.
3. Acalabrutinib: En pacientes intolerantes o con reacciones adversas a ibrutinib: es un inhibidor de molécula pequeña de BTK. Acalabrutinib y su metabolito activo ACP-5862 forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de BTK, lo que da como resultado la inhibición de la actividad enzimática de BTK. BTK es una molécula de señalización del receptor de antígenos de células B y de las vías del receptor de citocinas. En las células B, la señalización de BTK da como resultado la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B.

En el ensayo ASCEND **(65) (66) (67)**, 4310 pacientes con LLC en recaída o refractaria después de al menos una terapia sistémica previa fueron asignados al azar para recibir acalabrutinib solo (n = 155) o la elección del investigador de idelalisib más un producto de rituximab (IdR) o bendamustina más un producto de rituximab (BR) (n = 155). La mediana de seguimiento fue de 16,1 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión no se alcanzó en el grupo de acalabrutinib (17% de los pacientes con eventos) frente a 16,5 meses en el grupo de control (HR = 0,31, p <0,0001). La monoterapia con acalabrutinib fue superior a IdR / BR en prolongar la sobrevida libre de eventos en pacientes con LLC R/R. Se observó una mejora de la SLP en todos los subgrupos, incluidas las características de alto riesgo.

En el ensayo ELEVATE-TN **(68) (69)**, 3535 pacientes con LLC no tratada previamente fueron asignados al azar para recibir acalabrutinib en monoterapia (n = 179), acalabrutinib más obinutuzumab (n = 179) u obinutuzumab más clorambucil (177). La mediana de seguimiento fue de 28,3 meses. Los eventos de supervivencia sin progresión ocurrieron en el 15% del grupo de acalabrutinib en monoterapia, el 8% del grupo de acalabrutinib / obinutuzumab y el 53% del grupo de obinutuzumab / clorambucil; no se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo [HR] = 0,20, p <0,0001) en el grupo de acalabrutinib en monoterapia, frente a no alcanzado (HR = 0,10, p <0,0001) en el grupo de acalabrutinib / obinutuzumab, vs. 22,6 meses en el grupo de obinutuzumab / clorambucil.

Sociedad Chilena de Hematología

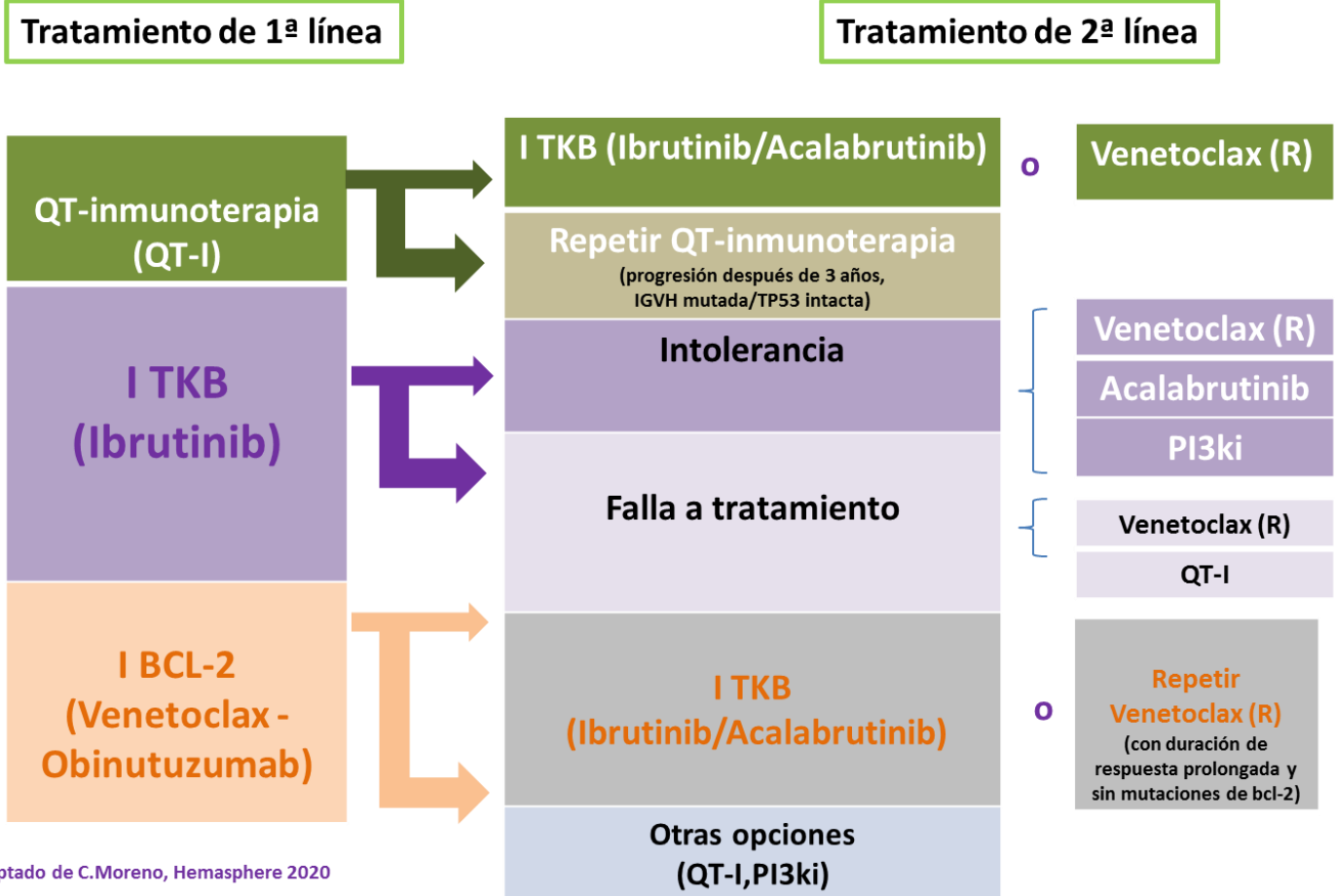
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



9. ALGORITMO SECUENCIAL

Tratamiento secuencial de LLC



Adaptado de C. Moreno, Hemasphere 2020



SÍNDROME DE RICHTER (SR)

La transformación de una leucemia linfocítica crónica (LLC-B) a un linfoma de alto grado se conoce como síndrome de Richter, y su incidencia varía entre un 2 y un 7%. Es más frecuente la transformación a un linfoma difuso de células grandes B (90%) y en un porcentaje mucho más bajo (10%) a un linfoma de Hodgkin clásico (LHC). Las células neoplásicas del LHC de esta variante pueden tener o no relación con el clon principal de LLC-B.

Estudios recientes han demostrado que en la mayoría de los casos las células transformadas no están relacionadas con la LLC-B. La mayoría de los LHC transformados son positivos para el virus de Epstein Barr (VEB), sobre todo los casos no relacionados con el clon de la LLC-B. Esto se ha atribuido a la inmunosupresión severa secundaria a agentes quimioterápicos, como la fludarabina.

Clínicamente suele manifestarse en forma de adenopatías, esplenomegalia y aparición o empeoramiento de síntomas «B» (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) facilita la planificación y la obtención con otras técnicas de muestras histológicas de las lesiones que presentan mayor metabolismo.

Considerarlo cuando el incremento de la LDH supera las 1500 UI/L sin otra causa que lo justifique.

El SR puede estar relacionado con la transformación maligna del clon LLC o ser una segunda neoplasia. En los casos no relacionados a la LLC la variante más común es la centro-germinal y suelen responder a R-CHOP. En los casos relacionados a la LLC, suelen corresponder a la variante ABC y no responden a R-CHOP; la utilización de nivolumab y pembrolizumab pueden ofrecer alternativas terapéuticas en estos casos.

Si la transformación correspondiera a Hodgkin debe ser tratado como tal.

Es muy importante hacer un seguimiento estrecho de los pacientes con LLC-B, sobre todo aquellos de larga evolución, y ante la sospecha de progresión clínico-radiológica con mala respuesta al tratamiento, realizar una reevaluación histológica, ya que la aparición de un síndrome de Richter implica un peor pronóstico y requiere un tratamiento más agresivo.

❖ Radioterapia

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

❖ Esplenectomía

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

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



❖ Trasplante de Médula Ósea (70)(71)(72)(73)(74)

Trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TPH)

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

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

9. TOXICIDAD

QUIMIOTERAPIA con R-FC o FC

Toxicidad hematológica

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

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

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

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

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

Toxicidad no hematológica

Renal:

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

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

10. SEGUIMIENTO

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

11. TRATAMIENTO DE SOPORTE

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

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

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



- ❖ **Complicaciones infecciosas** en la enfermedad avanzada son en parte consecuencia de la **hipogammaglobulinemia** y de la incapacidad de montar una defensa humoral contra infecciones bacterianas ó virales. El **herpes zoster** es frecuente, al igual que infecciones por **Pneumocistis carinii** y **Cándida albicans**. El diagnóstico y tratamiento precoz son importantes en la supervivencia a largo plazo. Un estudio aleatorizado de uso de inmunoglobulina intravenosa (400 mg/kg cada tres semanas por un año), en pacientes con hipogammaglobulinemia, redujo significativamente las infecciones bacterianas y produjo un retraso significativo en el comienzo de la primera infección, pero sin efecto en la supervivencia. La administración rutinaria crónica de inmunoglobulina intravenosa es costosa y el beneficio a largo plazo (>1 año) no ha sido probado. Uso eventual de vacuna **antineumocócica**.

- ❖ **Anemia hemolítica autoinmune** ó la **trombocitopenia autoinmune** se presentan en cualquier estadio de LLC. La terapia inicial es corticoesteroides con ó sin alquilantes, ya que Fludarabina puede empeorar la anemia hemolítica. Se recomienda uso de corticosteroides antes de usar quimioterapia mielosupresora, ya que puede ser difícil transfundir a estos pacientes. Otras terapias: gammaglobulina en dosis altas, rituximab, ciclosporina y azatioprina.

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

12. VACUNACIÓN RECOMENDADA

Variables que hay que considerar, entre otras, al estudiar la eficacia de las vacunas en pacientes con LLC:

- Uso de inhibidores de BTK
- Uso de inhibidores de fosfoinositol 3-quinasa PI3K
- Uso de Inhibidores de proteína antiapoptótica, bcl-2

Una proporción cada vez mayor de pacientes tiene ahora una exposición indefinida o prolongada a estos medicamentos que afectan directamente al sistema inmunológico, lo que potencialmente reduce aún más su capacidad para generar la respuesta adecuada a las vacunas. Se sugiere informarse previamente y conocer la respuesta inmune para cada tipo de vacuna. Se recomienda vacunar con: Vacuna antineumocócica, Anti virus de la influenza, anti SARS-COV-2.

Sociedad Chilena de Hematología

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



13. BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Last accessed May 2, 2013.
2. Dighiero G, Hamblin TJ: Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 371 (9617): 1017-29, 2008.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111 (12): 5446-56, 2008.
4. NCCN Guidelines® & Clinical Resources: NCCN Categories of Evidence and Consensus (Enero, 2016).
5. Phillips R., Ball C., Sackett D. et al. Oxford Centre for Evidence based Medicine Levels of Evidence (March 2009)"; 1998; Howick J., 2009. (Acceso Enero 2016).
6. Ministerio de Salud. Primer Informe de Registro Poblacionales de Cáncer de Chile del quinquenio 2007-2003 (Series y Gráficos de Mortalidad – DEIS. Acceso: Enero 11, 2019).
7. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia: Redaelli A., Laskin B.L., Stephens J.M., Botteman M.F., Pashos C.L.: First published: 14 June 2004, Cambridge University Press : 1365-2354, (2004).
8. Kipps TJ. Chronic Lymphocytic Leukemia and Related Diseases. In: K Kaushanky; MA Lichtman; TJ Kipps; E Beutler; U Seligsohn; JT Prchal, editors Williams Hematology 8 edn New York: McGraw-Hill, Inc. 2010:1431-1482.
9. Mulligan SP and Tam CS, Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and clinical staging. *Advances in the Treatment of B-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia.*, Keating MJ and Tam CS, Editors. 2012, Future Medicine.p. 6-15.
10. Shanafelt TD, Kay NE, Jenkins G, et al.: B-cell count and survival: differentiating chronic lymphocytic leukemia from monoclonal B-cell lymphocytosis based on clinical outcome. *Blood* 113 (18): 4188-96, 2009.
11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018 131:2745 2760.
12. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20):2391 405.
13. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms *Clinical Trials & Observations* : Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz, Elaine S. Jaffe.
14. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al.: Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 359 (6): 575-83, 2008.
15. Dighiero G: Monoclonal B-cell lymphocytosis--a frequent premalignant condition. *N Engl J Med* 359 (6): 638-40, 2008.
16. Fazi C, Scarfò L, Pecciarini L, et al.: General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood* 118 (25): 6618-25,2011.
17. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al.: ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 348 (18): 1764-75, 2003.
18. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al.: ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 363 (9403): 105-11, 2004.

Sociedad Chilena de Hematología

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



19. Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, et al.: Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood* 117 (6): 1817-21, 2011. Montserrat E, Moreno C, Esteve J, et al.: How I treat refractory CLL. *Blood* 107 (4): 1276-83, 2006.
20. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al.: Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol* 25 (7): 799-804, 2007.
21. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, et al.: Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 27 (24): 3959-63, 2009.
22. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018; 94(1):121 128.
23. Buhmann R, Kurzeder C, Rehkla J, et al. CD40L stimulation enhances the ability of conventional metaphase cytogenetics to detect chromosome aberrations in B cell chronic lymphocytic leukaemia cells . *Br J Haematol.* 2002; 118(4):968 975.
24. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006; 107(2):742 751.
25. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia.* 2007; 21(12):2442 2451.
26. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000; 343(26):1910 1916.
27. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, et al; European Research Initiative on CLL (ERIC). ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2012;26(7):1458 1461.
28. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol.* 2007;25(7): 799 804.
29. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014; 123(21): 3247 3254.
30. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28(29): 4473 4479.
31. Puente XS, Beà S, Valdés Mas R et al. Non coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature.* 2015;526(7574):519-524.
32. International CLL; International CLL IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL IPI): a meta analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6):779 790.
33. Gentile M, Shanafelt TD, Rossi D, et al. Validation of the CLL IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients. *Blood.* 2016;128(16):2093 2095.
34. Delgado J, Doubek M, Baumann T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: a prognostic model comprising only two biomarkers (IGHV mutational status and FISH cytogenetics) separates patients with different outcome and simplifies the CLL IPI. *Am J Hematol.* 2017;92(4):375-380.
35. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131:2745-2760.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



36. Annual Clinical Updates in Hematological malignancies. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment Michael Hallek , DOI: 10.1002/ajh.25595
37. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-2760.
38. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the german CLL studygroup. *J Clin Oncol*. 2016;34:3758-3765.
39. Rai KR, Peterson, Frederick R, Appelbaum BL, Appelbaum FR, et al.: Long-term survival analysis of the North American Intergroup Study C9011 comparing fludarabine (F) and chlorambucil (C) in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). [Abstract] *Blood* 114 (22): A-536, 2009.
40. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al.: Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376 (9747): 1164-74, 2010.
41. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al.: Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343 (24): 1750-7, 2000.
42. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al.: Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 19 (16): 3611-21, 2001.
43. GELLC: Guía Española Leucemia Linfática crónica; feb.2019.
44. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers Tait Shanafelt Crossmark: Check for Updates *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2013) 2013 (1): 158–167.
45. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):169 176
46. 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 Oncology* 2016;17(6):768 78.
47. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374 (4):311 22.
48. 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* 2018; 36(19): 1973-80.
49. 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; 19(1): 65-75.
50. 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* 2018;31(15):1704-11
51. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia List of authors. John F. Seymour, M.B., B.S., Ph.D., Thomas J. Kipps, M.D., Barbara Eichhorst, M.D., Peter Hillmen, M.B., Ch.B., James D’Rozario, M.B., B.S., Sarit Assouline, M.D., Carolyn Owen, M.D., John Gerecitano, M.D., Ph.D., Tadeusz Robak, M.D., Ph.D., Javier De la Serna, M.D., Ulrich Jaeger, M.D., Guillaume Cartron, M.D., Ph.D., et al. *N Engl J Med* 2018; 378:1107-1120 DOI: 10.1056/NEJMoa1713976
52. Ficha técnica venetoclax disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/venclxyto-epar-product-information_es.pdf

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



53. 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. 2016;127(2):208 16.
54. Chai Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long term durable remissions in patients with IGHV mutated CLL. Blood. 2017; 130(21):2278 2282.
55. Shanafelt T, Wang V, Kay N et al. LBA 4 A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI 32765) Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG ACRIN Cancer Research Group (E1912). ASH 2018.
56. Eichhorst B, Fink AM, 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. 2016;17(7):928 942.
57. Barr P, Robak T, Owen CJ, et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 RESONATE 2 study: ibrutinib as first line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Blood 2016;128:234.
58. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379(26):2517 2528.
59. Moreno C, Greil R, Demirkan F 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. 2019;20(1):43-56.
60. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia. 2015;29(7):1602 1604.
61. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370(11):997 1007.
62. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378:1107 20.
63. 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;19(1):65 75.
64. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014; 371(3):213 23.
65. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2016;374: 323-332
66. Ghia P, et al: ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib or bendamustine in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. 2019 EHA Congress. Abstract LB2606. Presented June 16, 2019.
67. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D. et al., Clinical Trial J Clin Oncol 2020 Sep 1;38(25):2849-2861.
68. Sharman JP, et al: ELEVATE TN : Phase 3 study of acalabrutinib combined with obinutuzumab (O) or alone vs O plus chlorambucil in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. Blood 134(suppl 1):31, 2019.
69. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib: Awan F., Schuh A., Brown J., Furman R., Pagel J., Hillmen P. et al. : Blood 2019 May 14;3(9):1553-1562.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



70. Ritgen M, Stilgenbauer S, von Neuhoff N, et al.: Graft-versus-leukemia activity may overcome therapeutic resistance of chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status: implications of minimal residual disease measurement with quantitative PCR. *Blood* 104 (8): 2600-2, 2004.
71. Moreno C, Villamor N, Colomer D, et al.: Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 23 (15): 3433-8, 2005.
72. Khouri IF, Keating MJ, Saliba RM, et al.: Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. *Cytotherapy* 4 (3): 217-21, 2002.
73. Doney KC, Chauncey T, Appelbaum FR, et al.: Allogeneic related donor hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 29 (10): 817-23, 2002.
74. Pavletic SZ, Khouri IF, Haagenson M, et al.: Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *JCOncol* 23 (24): 2005.

Sociedad Chilena de Hematología

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