



GUÍA NACIONAL DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMA LINFOCÍTICO

3ª edición, febrero 2019

Con el aval científico de:



Autores

Ángeles Medina, Ángel Ramírez, José Ángel Hernández, Javier Loscertales, Javier de la Serna, Rafael Andreu, Lucrecia Yáñez, María José Terol, Marcos González, Julio Delgado, Pau Abrisqueta, José Antonio García Marco y Francesc Bosch.

En nombre del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

Afiliación

- **Ángeles Medina Pérez.**
Hospital Costa del Sol. (Marbella)
- **Ángel Ramírez Payer.**
Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo)
- **José Ángel Hernández Rivas.**
Hospital Universitario Infanta Leonor. (Madrid)
- **Javier Loscertales Pueyo.**
Hospital Universitario de La Princesa. (Madrid)
- **Javier de la Serna Torroba.**
Hospital Universitario 12 de Octubre. (Madrid)
- **Rafael Andreu Lapiedra.**
Hospital Universitario La Fe. (Valencia)
- **Lucrecia Yáñez San Segundo.**
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. (Santander)
- **María José Terol Casterá.**
Hospital Clínico Universitario, INCLIVA. (Valencia)
- **Marcos González Díaz.**
IBSAL-Hospital Universitario Salamanca. (Salamanca)
- **Julio Delgado González.**
Hospital Clínic. (Barcelona)
- **Pau Abrisqueta Costa.**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. (Barcelona)
- **José Antonio García Marco.**
Hospital Puerta del Hierro. (Madrid)
- **Francesc Bosch Albareda.**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. (Barcelona)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	página 4
2. METODOLOGÍA.	página 5
3. DIAGNÓSTICO.	página 5
4. ESTADIAJE CLÍNICO.	página 8
5. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS.	página 8
6. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO.	página 9
7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.	página 10
8. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.	página 11
9. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.	página 12
10. TRATAMIENTO DE RESCATE.	página 16
11. ANEXOS.	página 19
12. BIBLIOGRAFÍA.	página 21

1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en nuestro medio en la edad adulta. Esta enfermedad ha despertado un enorme interés en los últimos años debido a tres importantes aspectos relacionados entre ellos: en primer lugar, un mayor conocimiento de la biología de la enfermedad; en segundo lugar, el advenimiento de nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas que han conseguido mejorar tanto la supervivencia libre de progresión tras el tratamiento, como la supervivencia global de los enfermos con LLC; y por último, el mayor conocimiento de la enfermedad y el desarrollo de los fármacos se ha traducido en una mejor selección de los enfermos que se pueden beneficiar de dichos tratamientos, lo que cumple con el paradigma del desarrollo de una medicina de precisión.

Esta guía, desarrollada por el Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) y avalada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) es una actualización sobre aspectos relevantes en la LLC, con el objetivo de:

- facilitar y ayudar a los hematólogos en el proceso diagnóstico de la enfermedad y en la búsqueda de factores pronósticos y predictivos de respuesta.
- establecer recomendaciones terapéuticas que puedan ser utilizadas para la elección del mejor tratamiento en cada tipo de paciente.
- homogeneizar el manejo de la LLC y facilitar el acceso en los distintos centros hospitalarios a los nuevos fármacos.

Los aspectos más destacados son los siguientes:

- **La relevancia clínica de las alteraciones genómicas encontradas en la LLC, incluyendo mutaciones del gen *TP53*.**
- **El papel pronóstico del estado mutacional del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGHV*).**
- **Nuevos índices pronósticos y nuevos marcadores pronósticos genéticos o biológicos.**
- **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.**

2. METODOLOGÍA

De acuerdo al nivel de evidencia y siguiendo los criterios establecidos por la Agency for Health Research and Quality ¹, las referencias obtenidas se clasificaron en:

- Nivel Ia: Metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.
- Nivel Ib: Al menos, un ensayo controlado aleatorizado.
- Nivel IIa: Al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.
- Nivel IIb: Al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes.
- Nivel III: Estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.
- Nivel IV: Documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Las recomendaciones que se obtuvieron se clasificaron según los criterios del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ²:

- Categoría 1: la evidencia disponible es de calidad alta (grado 1) y existe consenso entre los expertos.
- Categoría 2A: la evidencia disponible es de calidad moderada (grado 2) y existe consenso unánime entre los expertos.
- Categoría 2B: la evidencia disponible es de calidad moderada (grado 2) y no existe consenso unánime entre los expertos.
- Categoría 3: la evidencia disponible es de cualquier grado, pero no existe consenso entre los expertos.

3. DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico de LLC requiere la presencia en sangre periférica de $\geq 5 \times 10^9/L$ linfocitos B clonales mantenidos al menos 3 meses. La clonalidad de los linfocitos B debe ser demostrada mediante citometría de flujo.
- La presencia de una citopenia causada por un infiltrado típico en médula ósea establece el diagnóstico de LLC, independiente del número de linfocitos circulantes o de la afectación ganglionar existente ³.
- La LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas son la misma enfermedad con formas de presentación diferente, por lo que deben tratarse de la misma forma. Para el diagnóstico de linfoma linfocítico se requiere la presencia de linfadenopatías, la ausencia de citopenias causadas por un infiltrado medular clonal y que el número de linfocitos B clonales en sangre periférica sea inferior a $5 \times 10^9/L$. En esta entidad, el diagnóstico debe ser confirmado mediante biopsia ganglionar o de otros tejidos.

- La linfocitosis B monoclonal (LBM) tipo LLC se define como la detección de $<5 \times 10^9/L$ linfocitos B clonales con fenotipo de LLC junto a la ausencia de signos o síntomas relacionados con una LLC.

INMUNOFENOTIPO:

Las células de la LLC expresan antígenos propios de linfocitos B como CD19 y CD20 y coexpresan antígenos como CD5 y CD23. Los niveles de las inmunoglobulinas de superficie, CD20 y CD79 b son característicamente bajos comparados con los encontrados en las células B normales u otros síndromes linfoproliferativos. Un estudio reciente, ha confirmado que un panel de CD19, CD5, CD20, CD23, k y λ son suficientes para establecer el diagnóstico ⁴. En casos dudosos, marcadores como CD43 +/-, CD79b-, CD81+, CD200+, CD10- pueden ayudar a definir el diagnóstico. En los exámenes histológicos, la expresión de lymphoid enhancer-binding factor-1 (LEF1) junto a los otros marcadores puede ayudar al diagnóstico de infiltración por LLC.

ESTUDIOS CITOGÉNÉTICOS:

- HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE (FISH): como ya es conocido debe realizarse FISH en muestras de sangre periférica que identificará alteraciones en el 80% de los casos ⁵. La más frecuente es la delección del brazo largo del cromosoma 13 (*del(13q14)*), seguida de la trisomía del cromosoma 12 y las delecciones del brazo largo del cromosoma 11 (*del(11q)*) y del brazo corto del cromosoma 17 (*del(17p)*). *Los valores para determinar anomalías en estos locus cromosómicos deben establecerse en cada laboratorio.*

En estudios retrospectivos de análisis de alteraciones cromosómicas detectadas por FISH, los pacientes con *del(11q)* y/o *del(17p)* presentan peor pronóstico que aquellos con cariotipo normal o *del(13q)* como única alteración citogenética.

- CARIOTIPO: la estimulación apropiada de las células de LLC *in vitro* ha permitido mejorar el rendimiento del cariotipo convencional e identificar alteraciones cromosómicas adicionales con posible significado pronóstico ⁶⁻⁸. Aunque el cariotipo complejo (generalmente definido como la presencia de 3-5 alteraciones cromosómicas) puede conllevar significado pronóstico adverso, no se recomienda su realización en la práctica diaria porque son necesarios más datos de estudios prospectivos para validar dicho valor pronóstico. Este análisis debe realizarse en el seno de estudios cooperativos del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) y/o del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH).

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:

Se han llevado a cabo numerosos progresos en el conocimiento de las mutaciones genéticas de la LLC. No se ha detectado ningún gen alterado patognomónico de la enfermedad y la densidad de mutaciones por caso es relativamente baja comparada con otras enfermedades neoplásicas. Así, se han descrito un total de 40 genes alterados en LLC. A pesar de que algunos de ellos tienen un indudable valor pronóstico, únicamente las disrupciones del gen *TP53* presentan valor predictivo al tratamiento y, por tanto, en el momento actual 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 Sanger o mediante secuenciación masiva de última generación (NGS) (Nivel de Evidencia III).

Ya se ha comentado que los pacientes con *del(11q)* y/o *del(17p)* presentan peor pronóstico que aquellos con cariotipo normal o *del(13 q)* como única alteración citogenética⁹. 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 convencional¹⁰⁻¹², y presentan mejores resultados cuando se usan fármacos inhibidores del receptor de células B (BCR) o de BCL-2. Finalmente, 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 tipo *Sanger* en ausencia de *del(17p)*, es similar¹³. Por tanto, la evaluación de la *del(17p)*, 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.

Igualmente, los 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*)¹⁴. 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

Los pacientes con mutaciones somáticas de *IGHV* (*IGHV-M*), es decir, con <98% de homología respecto de la línea germinal tienen un mejor pronóstico. Esto es particularmente cierto en aquellos enfermos *IGHV-M* con perfil citogenético favorable o que llegan a alcanzar enfermedad mínima residual no detectable tras el tratamiento con inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)^{15,16}, no así con otras inmunoterapias como bendamustina-rituximab o clorambucil combinado con anti-CD20. Por todo ello, dada su influencia en la toma de decisiones terapéuticas y pronósticas, se recomienda el análisis del estado mutacional de *IGHV* y su incorporación, al igual que *TP53*, a la rutina diagnóstica de la LLC.

Aunque se han descrito diferentes estereotipos de *IGHV* con diferente pronóstico (por ejemplo, *IGHV* 3-21 se asocia a pronóstico desfavorable independientemente del estado mutacional de *IGHV*), actualmente no se recomienda la evaluación de los estereotipos de *IGHV* en la práctica diaria¹⁷.

Finalmente, dado que el estado mutacional de *IGHV* es estable a lo largo de la enfermedad, no es necesario volver a realizar este estudio en una segunda ocasión.

ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA

El grado y modelo de infiltración medular (difuso vs. no difuso) puede indicar la carga tumoral¹⁸ pero su valoración no es necesaria de forma rutinaria.

Se recomienda la realización de aspirado y/o biopsia de médula ósea en el caso de pacientes con citopenias de origen incierto:

- para aclarar si son secundarias o no a infiltración medular antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento.
- en caso de persistencia de las mismas después de recibir terapia citotóxica, para distinguir si están relacionadas con dicho tratamiento o con persistencia de la enfermedad.

4. ESTADIAJE CLÍNICO

Hay dos sistemas ampliamente aceptados para su uso tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos, las clasificaciones de Rai¹⁹ y Binet²⁰. Ambos se basan en datos provenientes de la exploración física y de parámetros de laboratorio, sin que requieran técnicas de imagen. Aportan 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 (anexos).

5. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Existen un gran número de biomarcadores que pueden añadir información pronóstica a los sistemas de Rai y Binet. Los más relevantes son el estado mutacional de *IGHV*, nivel de beta 2 microglobulina y la presencia de *del (17p)* y/o mutaciones de *TP53*. Basándose en éstos últimos se han desarrollado nuevos sistemas pronósticos basados en análisis multivariante²¹⁻²³, 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-IPi²³ (anexos), que fue desarrollado utilizando los datos de 4500 pacientes tratados dentro y fuera de ensayos clínicos, y que ha sido validado posteriormente en varios estudios²⁴⁻³⁰. Este índice pronóstico tiene el valor de incluir variables con valor pronóstico independiente.

Su mayor limitación es haber sido validados en series de enfermos tratados mayoritariamente con inmunoterapia, sin haberse demostrado todavía su aplicabilidad clara para los nuevos tratamientos dirigidos a dianas específicas³¹.

El análisis del CLL-IPI se recomienda para la valoración pronóstica de los pacientes si se dispone de los estudios moleculares necesarios.

6. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa (tanto en primera línea como en las recaídas) definida por la presencia de uno de los siguientes criterios del IWCLL³.

- Insuficiencia medular progresiva, definida por la presencia o empeoramiento de anemia o trombocitopenia. Generalmente se utilizan valores de Hb <10 g/dl o plaquetas <100x10⁹/l, pero en ocasiones pacientes con plaquetas <100x10⁹/l pueden permanecer estables durante un largo periodo de tiempo, sin necesidad de tratamiento.
- Esplenomegalia masiva (>6 cm por debajo del reborde costal) progresiva o sintomática.
- Adenopatías de gran tamaño (> 10 cm) o de crecimiento progresivo o sintomático.
- Tiempo de duplicación linfocitario ≤6 meses o incremento >50% de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable con linfocitosis >30x10⁹/L). Se deben excluir otros factores que puedan explicar aumento en la cifra de linfocitos (infecciones, uso de esteroides, etc.).
- Anemia y/o trombocitopenias autoinmunes que no responden al tratamiento con corticoides.
- Afectación sintomática o funcional de otros órganos o tejidos: piel, riñón, pulmón.
- Pérdida de peso (>10% en 6 meses), astenia, (ECOG ≥2), fiebre >38°C (sin infección durante >2 semanas) o sudoración nocturna (> 1 mes).

No constituyen criterios para iniciar tratamiento la hipogammaglobulinemia, la existencia de una paraproteína monoclonal, la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo o la leucocitosis por si sola.

Las segundas y sucesivas líneas de tratamiento deben iniciarse siempre que reúnan los criterios de enfermedad activa detallados para la primera línea. No obstante, cuando el criterio de enfermedad activa no se ha resuelto con la primera línea y persiste un volumen de enfermedad notable, es razonable iniciar un nuevo tratamiento sin esperar a un criterio formal de progresión. Ello puede ser especialmente relevante con los nuevos agentes, en los que su suspensión puede ir seguida de una progresión muy acelerada.

7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Estudios	Práctica general
Para establecer el diagnóstico:	Siempre
<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica y exploración física • Hemograma, examen frotis SP • Inmunofenotipo de SP 	<ul style="list-style-type: none"> • Siempre • Siempre
Antes de cualquier tratamiento:	
<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica (comorbilidades)¹ • ECOG, exploración física (medición adenopatías y visceromegalias) • Bioquímica general² • Test de Coombs directo • Serología virus: VHB, VHC, VIH • Aspirado/biopsia MO • Rx tórax • Ecografía abdominal/TAC/PET • FISH: <i>del(13q)</i>, <i>del(11q)</i>, +12, <i>del(17p)</i> • Mutaciones de <i>TP53</i> (Sanger) • Estado mutacional <i>IGVH</i> • Cariotipo convencional 	<ul style="list-style-type: none"> • Siempre • Siempre • Siempre • Siempre • Siempre • 3 • Siempre • 4 • Siempre • Siempre • Siempre • 5

¹ es conveniente aplicar la escala CIRS (porque es utilizada en la mayoría de ensayos clínicos y protocolos asistenciales; anexo) o cualquier otra escala de comorbilidad.

² bioquímica que incluirá: función renal con aclaramiento de creatinina, urato, bioquímica hepática, LDH, beta 2 microglobulina, dosificación de inmunoglobulinas, proteinograma (IEF en caso de componente monoclonal).

³ aspirado/biopsia MO: en caso de citopenias no aclaradas (ver arriba).

⁴ la ecografía abdominal ayuda a valorar existencia de adenopatías y/o visceromegalias. Otra prueba de imagen como el TAC, no debe realizarse en estadios iniciales y puede valorarse en aquellos pacientes con alto riesgo de progresión, particularmente pacientes con *del(17p)* o *del(11q)* que cursan frecuentemente con adenopatías retroperitoneales, y siempre que exista una condición médica concomitante que lo aconseje. El PET/TAC es útil en los casos de sospecha de síndrome de Richter.

⁵ cariotipo convencional (estimulado con mitógenos) puede ser útil antes de recibir algún tratamiento, recomendable sobre todo en el seno de estudios del GELLC y GCECGH.

8. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

En todos los casos, se evaluará la respuesta al tratamiento administrado a los dos meses de haber finalizado el mismo en el caso de inmunoterapia o, en el caso de tratamiento continuado, se aconseja a los 2 meses de haber alcanzado la máxima respuesta. Se evaluarán tanto criterios clínicos como analíticos. Salvo que el paciente esté dentro de un ensayo clínico o se precise por otra causa, no recomendamos el uso rutinario de evaluación de la respuesta medular (Tabla 1).

Tabla 1.- Recomendaciones para la valoración de respuesta tras tratamiento

	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 x10⁹/L	>1.5	>1.5 o elevación >50%	Cualquiera	Cualquiera
Linfocitos x10⁹/L	Normal ¹	Disminución >50%	Aumento >50%	Sin cambios objetivos
Plaquetasx10⁹/L	>100	>100 o elevación >50%	Descenso >50% por LLC	Sin cambios objetivos
Hemoglobina (g/dl)	>11	>11 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

La evaluación de la respuesta, se define como sigue:

- **RC:** Remisión completa, debe reunir todos los criterios sin síntomas relacionados con LLC. ¹ La cifra de linfocitos debe ser <4x10⁹/L.
- **RCi:** RC incompleta, reúne todos los criterios de RC pero persiste anemia, trombopenia o neutropenia relacionada a toxicidad por drogas.
- **Respuesta parcial con linfocitosis:** igual que respuesta parcial, pero con persistencia de linfocitosis (en el caso de pacientes tratados con inhibidores de BCR).
- **Enfermedad estable:** pacientes que no alcanzado una RC o RP y que no reúne criterios de enfermedad progresiva (lo cual es equivalente a no respuesta).

- **Evaluación de la RC:** se hará a los 2 meses de finalizar el tratamiento Inmunoquimioterápico.
- **Recaída:** evidencia de progresión de la enfermedad en un paciente que previamente había conseguido RC o RP durante 6 meses.
- **Enfermedad refractaria:** fallo a tratamiento (definido como toda respuesta que no sea RC o RP, por ejemplo enfermedad estable, enfermedad progresiva, muerte por cualquier causa), o progresión dentro de los 6 primeros meses tras último tratamiento.
- **Enfermedad mínima residual no detectable:** si hay <1 célula de LLC por 10000 leucocitos en sangre periférica. Si la ERM es no detectable en SP debe confirmarse en MO.

9. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Las siguientes recomendaciones están basadas en la evidencia científica disponible, así como en la opinión consensuada de los miembros del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC).

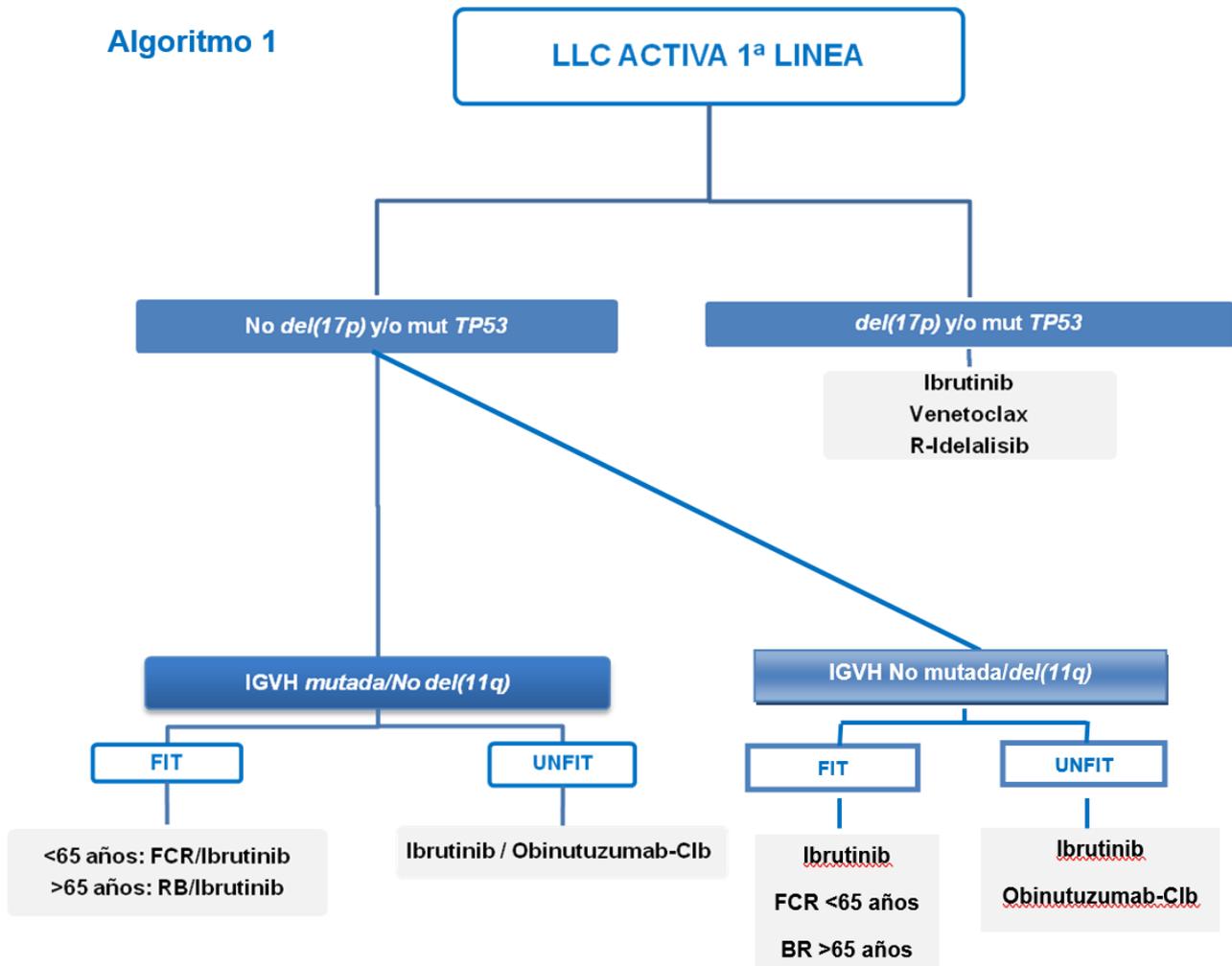
Los pacientes recibirán tratamiento cuando cumplan los criterios de enfermedad activa detallados anteriormente.

Si el paciente es candidato a tratamiento, siempre que sea posible se incluirá en un ensayo clínico.

Las recomendaciones de tratamiento se basan en la presencia o no de factores pronósticos adversos tales como: *del(17p)*, mutación de *TP53*, *del(11q)* y estado mutacional de *IGHV*, así como del estado funcional del paciente, presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes.

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

Algoritmo 1



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

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

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).

2. Si existe contraindicación a ibrutinib (por la existencia de comorbilidades o medicación concomitante que impiden su uso):
 1. Venetoclax: aunque no hay estudios publicados en 1ª línea en pacientes con *del(17p)*, la recomendación se basa en los estudios de venetoclax en pacientes en recaída o refractarios (R/R) ^{33,34} (Nivel de Evidencia IIa).
 2. 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).

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).
2. Ibrutinib, según los datos del estudio reciente de Shanafelt *et al.* ³⁸, 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).

>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 FCR 53,6 meses frente a 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 años³⁹ (Nivel de Evidencia Ib).

2. Ibrutinib, en el ensayo Resonate-2, con una media de seguimiento de 29 meses, ibrutinib demuestra una RG de 92%, respuestas completas (RC) de 18%, SLP de 85% y SG de 95%, independientemente del estado mutacional de *IGHV*⁴⁰ (Nivel de Evidencia Ib). Un ensayo reciente de Woyach *et al.*⁴¹, 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: *(no candidatos a recibir FCR por estado general o comorbilidades).*

En el mismo orden de preferencia:

Ibrutinib (ensayo Resonate-2 ⁴⁰) (Nivel de Evidencia Ib) u Obinutuzumab-Clorambucil ⁴² (en el ensayo CLL11 con una mediana de seguimiento de 60 meses, se observa una SLP del 25% y una SG del 66%) (Nivel de Evidencia Ib).

Consideraciones en este grupo de pacientes *(sin del(17p) y/o mutación de TP53, IGHV mutada, NO del(11q):*

- FCR ofrece muy buenos resultados en pacientes FIT sin la presencia de factores pronósticos adversos.
- Aunque con menor tiempo de seguimiento, 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 valorar la presencia y tipo de comorbilidades, la existencia de tratamientos concomitantes, así como la conveniencia 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:

Por orden de preferencia

1. Ibrutinib, según datos recientes³⁸, 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:

Por 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*, *IGHV* no mutada o *del(11q)*) demuestra SLP más prolongada en el grupo tratado con ibrutinib más obinutuzumab⁴³).
2. Obinutuzumab-clorambucil⁴² (Nivel de Evidencia Ib).

Consideraciones en este grupo de pacientes (sin *del(17p)* y/o mutación de *TP53*, *IGHV* NO mutada y/o *del(11q)*)

- Los pacientes mayores de 65 años tratados con ibrutinib tienen un pronóstico similar independientemente del estado mutacional de *IGHV*.
- Peor pronóstico de los pacientes con *IGHV* no mutada respecto a los que tiene *IGHV* mutada tratados con FCR.

10. TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES EN RECAÍDA/REFRACTARIOS (R/R).

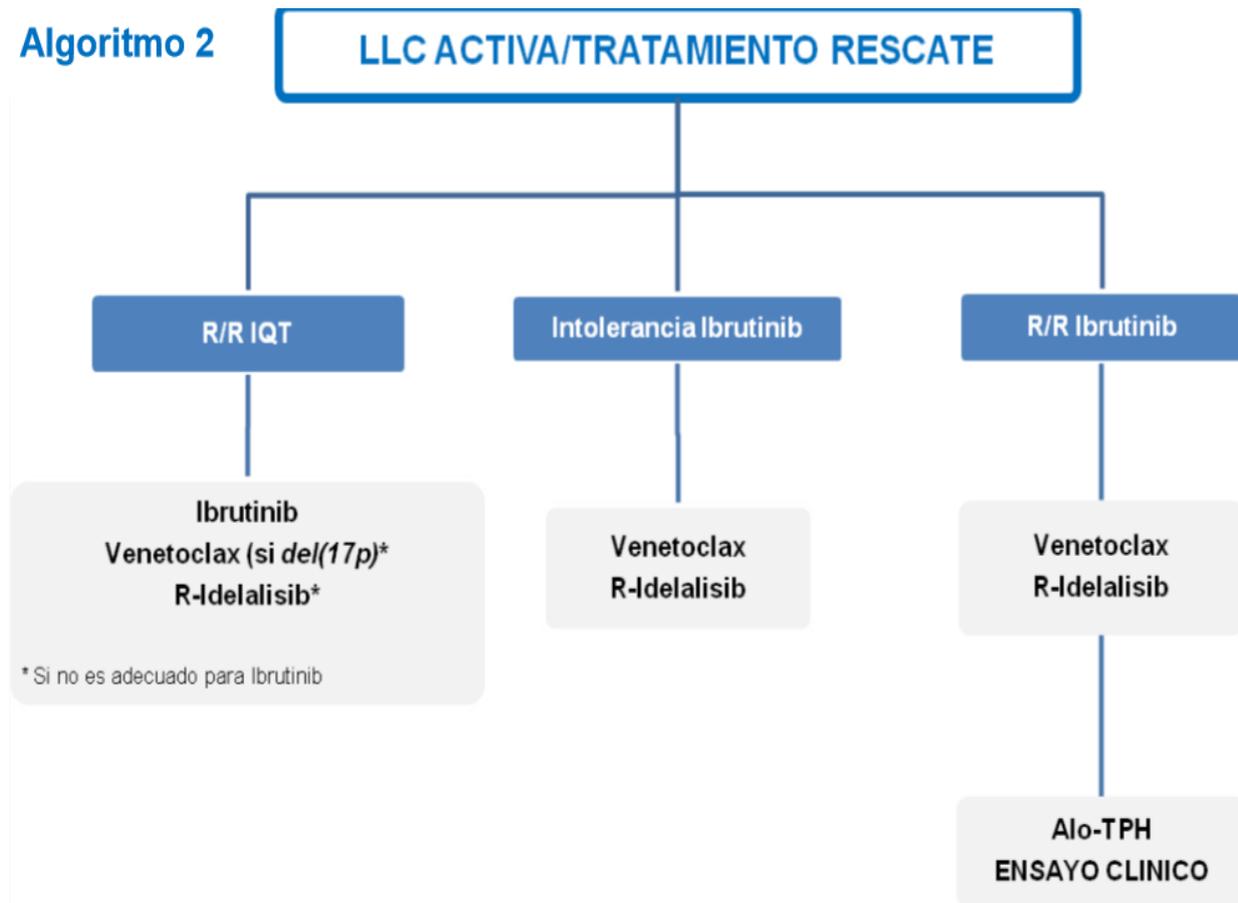
La recaída se define como la evidencia de progresión de la enfermedad en un paciente que previamente había conseguido RC o RP durante 6 meses.

La detección de enfermedad tras un tratamiento no es motivo suficiente para administrar un tratamiento de rescate, sino que, de nuevo, debe existir enfermedad en actividad. Por tanto, los criterios para iniciar tratamiento en estos pacientes son los mismos que se han descrito en el apartado de tratamiento de primera línea.

La elección del tratamiento de rescate en los pacientes con LLC se realizará en función del tratamiento previo recibido, así como de la presencia de comorbilidades, de la expectativa de vida del paciente y de los tratamientos concomitantes que reciba. Debe sospecharse la presencia de una transformación a un linfoma de alto grado (síndrome de Richter) ante la presencia de grandes masas de rápido crecimiento, síntomas generales o aumento de la LDH sérica.

Si el paciente es candidato a recibir tratamiento, siempre que sea posible se incluirá en un ensayo clínico.

Algoritmo 2



Pacientes R/R a inmunoterapia (IQT)

Por orden de preferencia:

1. Ibrutinib: La administración de ibrutinib produce una mayor SLP y SG que el tratamiento de rescate con IQT⁴⁴ (Nivel de Evidencia Ib).
2. Si contraindicación a ibrutinib:
 1. Venetoclax: indicado en pacientes con *del(17p)* y/o *mut* de *TP53* si no puede administrarse ibrutinib (por comorbilidades o medicación concomitante)³⁴ (Nivel de Evidencia IIa).
 2. R-Idelalisib: recomendado si no puede administrarse ibrutinib ni venetoclax⁴⁵ (Nivel de Evidencia Ib).

En base al ensayo MURANO⁴⁶ (donde se observa mejor SLP en el grupo de pacientes tratado con rituximab-venetoclax frente a los que reciben rituximab-bendamustina), la EMA aprobó 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:

Es recomendable, aunque existan datos de progresión bajo 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.

Por orden de preferencia:

- 1 Venetoclax: según el ensayo fase II⁴⁷, 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-Idelalisib⁴⁵ (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 trasplante alogénico de progenitores hemopoéticos o ensayo clínico con células CAR-T.

11. ANEXOS

Clasificación de Rai modificada para el estadiaje de pacientes con LLC

Riesgo	Estadio	Descripción
Bajo	0	Linfocitosis en sangre o médula ósea
Intermedio	I	Linfocitosis y linfadenopatía
	II	Linfocitosis con hepatomegalia o esplenomegalia, con o sin linfadenopatía
Alto	III	Linfocitosis con anemia <11 g/dL de Hb, con o sin linfadenopatía o visceromegalias
	IV	Linfocitosis con trombopenia <100 x 10 ⁹ /L con o sin linfadenopatía o visceromegalias

Clasificación de Binet para el estadiaje de pacientes con LLC

Estadio	Descripción
A	Una o dos áreas ganglionares afectadas ¹
B	Más de tres áreas ganglionares afectadas ¹
C	Presencia de anemia (Hb <10 g/dL) o trombopenia (<100 x 10 ⁹ /L)

¹áreas ganglionares: cervicales, axilares, inguinales, bazo e hígado.

Índice pronóstico LLC-IPI

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

Grupo de Riesgo	Factores de riesgo	SG a 5 años, %
Bajo	0-1	93
Intermedio	2-3	79
Alto	4-6	64
Muy alto	7-10	23

Escala CIRS

Sistema y puntuación	0	1	2	3	4
Cardíaco					
Vascular					
Hematopoyético					
Respiratorio					
ORL y ocular					
Gastrointestinal superior					
Gastrointestinal inferior					
Hígado					
Renal					
Genitourinario					
Musculoesquelético					
Neurológico					
Endocrino/metabólico					
Psiquiátrico					
Puntuación total					

Puntuación:

0. Sin problema

1. Problema actual leve o pasado

2. Problema asociado con discapacidad moderada, o morbilidad que requiere tratamiento de primera línea

3. Discapacidad constante/severa o problemas crónicos de difícil control

4. Problema extremadamente severo que requiere atención inmediata o insuficiencia orgánica terminal

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)”; 1998. Jeremy Howick, 2009. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>(Acceso Enero, 2016).
2. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. NCCN Categories of Evidence and Consensus. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp (Enero, 2016).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Buhmann R, Kurzeder C, Rehklau 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28(29): 4473-4479.

14. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015;526(7574):519-24.
15. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabinecytosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(16):1921-1924.
16. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016; 127(3):303-309.
17. Stamatopoulos K, Agathangelidis A, Rosenquist R, Ghia P. Antigen receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2017;31(2):282-291.
18. Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, et al. Bone marrow histologic pattern—the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*. 1984;64(3):642-648
19. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234.
20. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
21. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007; 109(11):4679-4685
22. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62.
23. 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.
24. 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.
25. da Cunha-Bang C, Christiansen I, Niemann CU. The CLL-IPI applied in a population based cohort. *Blood*. 2016;128(17):2181-2183.
26. Rigolin GM, Cavallari M, Quaglia FM, et al. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. *Blood*. 2017; 129(26):3495-3498.
27. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Kay NE, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI): a systematic review and metaanalysis. *Blood*. 2018;131(3):365-368.

28. Molica S, Giannarelli D, Levato L, Mirabelli R, Gentile M, Morabito F. Assessing time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia (CLL): a comparative performance analysis of five prognostic models with inclusion of CLL-international prognostic index (CLL-IPI). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1736-1739.
29. Gentile M, Shanafelt TD, Mauro FR, et al. Comparison between the CLL-IPI and the Barcelona-Brno prognostic model: analysis of 1299 newly diagnosed cases. *Am J Hematol*. 2018; 93(2):E35-E37.
30. 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.
31. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, et al. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2018 Oct;97(10):2005-2008.
32. 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
33. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schtelig 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.
34. 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.
35. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: An open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):48–58.
36. 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.
37. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. *Blood*. 2017; 130(21):2278-2282.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.