

## Guía de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños

### Treatment guidelines of chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma.

Martha Alvarado-Ibarra,<sup>1</sup> Verónica Mena-Zepeda,<sup>1</sup> Lorena Nava-Villegas,<sup>1</sup> Patricia Estrada-Domínguez,<sup>1</sup> Luisa María Alcivar-Cedeño,<sup>1</sup> Annel Martínez-Ríos,<sup>3</sup> Eleazar Hernández-Ruiz,<sup>4</sup> Mario Alberto Martínez-Ramírez,<sup>5</sup> Javier Morales-Adrián,<sup>6</sup> José Luis Álvarez-Vera,<sup>1</sup> Oscar Salazar-Ramírez,<sup>7</sup> Luis Arteaga-Ortiz,<sup>8</sup> Gustavo Néstor Reyes-Brena,<sup>9</sup> Sergio José Loera-Fragozo,<sup>10</sup> José Antonio de la Peña-Celaya,<sup>1</sup> Flavio Rojas-Castillejos,<sup>1</sup> Fredy Tepepa-Flores,<sup>1</sup> Aldo Alfonso Scherling-Ocampo,<sup>11</sup> Juan José Orellana-Garibay,<sup>12</sup> Ana Laura Tapia-Enríquez,<sup>2</sup> Juan Manuel Pérez-Zúñiga,<sup>3</sup> Elvia Jacobo-Medrano,<sup>13</sup> Wilfrido Herrera-Olivares,<sup>14</sup> Eugenia Patricia Paredes-Lozano,<sup>15</sup> Azucena Saavedra-González,<sup>16</sup> Jorge Enrique Trejo,<sup>17</sup> María Eugenia Espitia-Ríos,<sup>1</sup> Karina Silva-Vera,<sup>18</sup> Erika Añorve-Hernández,<sup>17</sup> Luisa Iztacihuatl Banda-García,<sup>5</sup> Oscar de Jesús Pérez,<sup>19</sup> Ana Karen Hernández-Colín,<sup>1</sup> Pedro Guzmán-Mera,<sup>1</sup> Shendel Paulina Vilchis-González,<sup>1</sup> Denisse J Fermín-Caminero,<sup>1</sup> Atenas Villela-Peña,<sup>1</sup> Ramón Alberto Bates-Martín,<sup>1</sup> Oscar Teomitzí-Sánchez,<sup>1</sup> Leire Montoya-Jiménez,<sup>1</sup> Juan Pablo Macías-Flores,<sup>1</sup> Ana Carolina Reynoso,<sup>1</sup> Luara Luz Arana-Luna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, ISSSTE, Chihuahua, México.

<sup>3</sup> Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>4</sup> ISSSTE Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, México.

<sup>5</sup> Hospital Alta Especialidad Veracruz, Ver., México.

<sup>6</sup> Hospital Regional, ISSSTE, Mérida, Yucatán, México.

<sup>7</sup> Hospital General Darío Fernández, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>8</sup> Hospital General La Paz, ISSSTE, Baja California, México.

<sup>9</sup> Hospital Regional, ISSSTE, León, Guanajuato, México.

<sup>10</sup> Hospital Regional Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE, Durango, México.

<sup>11</sup> Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

<sup>12</sup> Hospital General, ISSSTE, Cuernavaca, Morelos, México.

<sup>13</sup> Hospital General, ISSSTE, Aguascalientes, Aguascalientes, México.

<sup>14</sup> Hospital Regional, ISSSTE, Puebla, Puebla, México.

<sup>15</sup> Hospital Regional, ISSSTE, 1º de Octubre, Ciudad de México.

<sup>16</sup> Hospital Bicentenario de la Independencia, ISSSTE, Estado de México.

<sup>17</sup> Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>18</sup> Hospital General, ISSSTE, Tampico, Tamaulipas, México.

<sup>19</sup> Hospital General, ISSSTE, San Luis Potosí, SLP, México.

#### Resumen

Se comunica una guía de diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica elaborada por un grupo de expertos mexicanos, con el fin de adaptar los avances obtenidos en los últimos años a la realidad de la población de México. Es una guía orientada no solo a los especialistas, sino también útil para todos los profesionales de la salud implicados en el manejo y cuidado de los pacientes afectados por esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia linfocítica crónica; linfoma linfocitos pequeños.

#### Abstract

A diagnostic and treatment guide for chronic lymphocytic leukaemia prepared by a group of Mexican experts is presented herein, in order to adapt the advances that have taken place in recent years to the reality of the Mexican population. It is a guide oriented, not only to specialists but also useful for all those health professionals involved in the management and care of patients affected by this disease.

**KEYWORDS:** Chronic lymphocytic leukaemia; Small lymphocytic lymphoma.

**Recibido:** 29 de marzo 2019

**Aceptado:** 4 de junio 2019

#### Correspondencia

Martha Alvarado Ibarra  
normoblasto@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Mena-Zepeda V, Nava-Villegas L, Estrada-Domínguez P y col. Guía de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños. Hematol Mex. 2019 julio-septiembre;20(3):210-223. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i3.3047>

## ANTECEDENTES

Esta guía representa el esfuerzo conjunto de hematólogos mexicanos para unificar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, mediante la revisión de los conceptos más actuales disponibles en la bibliografía internacional, para un mejor entendimiento de la enfermedad y su aplicación a la población mexicana.

En los últimos años el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica ha variado considerablemente con la aparición de nuevos fármacos, como los anticuerpos monoclonales antiCD20, la bendamustina, los inhibidores del receptor de células B (BCR, idelalisib e ibrutinib) y los antagonistas de BCL-2 (venetoclax), que replantea el objetivo de tratamiento y redefine los estándares de la práctica clínica sin contar, hasta el momento, con uno con intención curativa.

El primer consenso mexicano elaborado por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología fue publicado en 2008<sup>1</sup> y posteriormente en 2011 se publicó la Oncogüía dedicada exclusivamente a la leucemia linfocítica crónica.<sup>2</sup>

### Definición

La leucemia linfocítica crónica es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por una expansión clonal de linfocitos CD5+y CD23+ funcionalmente incompetentes en la sangre, médula ósea y tejidos linfoides secundarios de evolución crónica y de comportamiento clínico variable.<sup>3</sup> Alrededor de 50% de los pacientes tendrá un curso indolente, mientras que el otro 50% tendrá un comportamiento clínico de agresividad variable, requiriendo tratamiento, aunque sigue siendo una enfermedad incurable con recaídas frecuentes.<sup>4</sup>

## Epidemiología

La leucemia linfocítica crónica es la neoplasia hematológica más frecuente en la población caucásica en los países occidentales, con incidencia entre 4 y 5 casos/100,000 habitantes-año, que aumenta con la edad hasta alcanzar 30 casos/100,000 habitantes-año en mayores de 70 años.<sup>5</sup> Tiene mayor incidencia en el género masculino, con relación hombre:mujer de 2:1.5.<sup>6</sup>

La incidencia precisa en población mexicana se desconoce, aunque un estudio reciente publicado por Alvarado y su grupo indica que la incidencia de la leucemia linfocítica crónica en México es seis veces menor que en la población caucásica, lo que sugiere la existencia de algún tipo de variabilidad genética.<sup>7</sup> Un estudio publicado en 2017 realizado en el área metropolitana del Valle de México indicó edad media de aparición de la leucemia linfocítica crónica de 64.8 años,<sup>8</sup> más frecuente en varones que en mujeres (60 vs 40%).<sup>4,7,8</sup>

### Fisiopatología (mutaciones genómicas)

Se cree que todos los casos de leucemia linfocítica crónica están precedidos por un trastorno linfoproliferativo premaligno conocido como linfocitosis B monoclonal, que se observa en 1-12% en la población mayor de 60 años y varía según el método utilizado para su detección. Se ha comprobado progresión hacia leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños o algún otro trastorno linfoproliferativo relacionado, con tasa de 1% por año.<sup>9</sup>

No se ha detectado un factor desencadenante de la linfocitosis monoclonal B, aunque existen múltiples factores implicados, como la respuesta a la estimulación antigénica, el microambiente y las mutaciones genéticas y epigenéticas.<sup>10</sup>

Entre los mecanismos implicados, se ha comprobado la sobreexpresión de moléculas antiapoptóticas BCL2 y MCL1, causadas por la delección de genes como el *13q14* que codifica para microARN, inhibitorios de estas moléculas. También la mutación del gen *TP 53*, cuya inactivación por delección, mutación o ambas propicia el desarrollo de células neoplásicas.<sup>11</sup>

Los efectos fisiopatológicos de las células de la leucemia linfocítica crónica son complejos. El acúmulo de linfocitos neoplásicos en el ganglio linfático, bazo e hígado provoca el crecimiento de estos órganos, así como su disfunción. La infiltración en la médula ósea y la alteración del microambiente ocasionan citopenias. Además, las células de leucemia linfocítica crónica provocan deterioro de la respuesta inmunológica a las infecciones, un defecto en el autorreconocimiento inmunitario y posiblemente un defecto en la vigilancia inmunitaria de otras neoplasias.<sup>12</sup>

Otras mutaciones identificadas relacionadas con la patogénesis de la enfermedad son *NOTCH1*, *SF3B1*, *BIRC3* y *TP5*,<sup>4,7</sup> especialmente cuando no existe mutación de *TP53*.<sup>4,5</sup> También se han asociado concentraciones aumentadas de CD38 y CD49, así como la presencia de ZAP-70.<sup>4,7,13</sup> Además, la mutación de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) se ha vinculado con mal pronóstico.<sup>14</sup>

### Cuadro clínico

En términos clínicos, la leucemia linfocítica crónica es una enfermedad muy heterogénea; 70 a 80% de los casos son indolentes (asintomáticos) y son detectados por hallazgo en exámenes de rutina.<sup>1,4,14</sup>

Algunos de los síntomas son de carácter general: fatiga, astenia, fiebre, pérdida ponderal y diaforesis nocturna (síntomas B). Cuando la enfermedad ha progresado las manifestaciones son las propias del síndrome anémico, purpú-

rico o infiltrativo (adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia).<sup>1</sup>

Hasta 35% de los pacientes muestran una prueba de Coombs directa positiva en el curso de su enfermedad. De 10 a 20% padecen anemia hemolítica autoinmunitaria y 2-3%, trombocitopenia autoinmunitaria.<sup>15,16</sup> El 8% padecerá hipogammaglobulinemia que afectará los tres tipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM).<sup>17</sup> Menos de 1% puede llegar a padecer aplasia pura de serie roja y agranulocitosis.<sup>15</sup>

### Diagnóstico

La principal directriz del diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica es la existencia de linfocitosis monoclonal en sangre periférica (> 5000/ $\mu$ L) de manera sostenida durante al menos tres meses<sup>7,13</sup> y que debe diferenciarse de la linfocitosis monoclonal B (< 5000/ $\mu$ L), al compartir el fenotipo característico: linfocitos pequeños, maduros, con membrana citoplasmática delgada y núcleo denso sin nucléolos distinguibles con agregados parciales de cromatina.<sup>4,5,13,14,18</sup>

La clonalidad de los linfocitos B debe confirmarse mediante citometría de flujo de sangre periférica donde típicamente se expresan de forma aberrante CD5 en su superficie y concentraciones bajas (restricción) de cadenas ligeras kappa o lambda, pero no ambas.<sup>5,13</sup> Una vez que se cumple con este criterio esencial, es recomendable que el paciente cuente con las pruebas basales indicadas en el **Cuadro 1**.

El Taller Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL)<sup>13</sup> indica que debe considerarse que la enfermedad está activa si cumple con uno de los siguientes criterios:

- Insuficiencia medular (por infiltración) progresiva, empeoramiento de anemia o trombocitopenia.

**Cuadro 1.** Pruebas de utilidad para establecer el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica<sup>13</sup>

Prueba diagnóstica	Práctica general
Biometría hemática completa y conteo diferencial	Siempre
Inmunofenotipo de sangre periférica	Siempre
Evaluación previa al tratamiento	
Historia clínica, examen físico y evaluación de funcionalidad	Siempre
Biometría hemática completa y conteo diferencial	Siempre
Biopsia y aspirado de médula ósea	Cuando lo amerite la clínica (citopenias no definidas)
Química sanguínea, inmunoglobulinas y Coombs directo	Siempre
Radiografía de tórax	Siempre
Estado de enfermedades infecciosas	Siempre
Exámenes adicionales previo al tratamiento	Práctica general
Citogenética molecular (FISH) para del(13), del(11q), del (17q), add(12) en sangre periférica	Siempre
Cariotipo convencional en sangre periférica	Generalmente no indicado
Mutación TP53	Siempre
Estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina	Siempre
$\beta_2$ -microglobulina	Deseable
Tomografía de tórax, abdomen y pelvis	Generalmente no indicado
Resonancia magnética, TC-PET	Generalmente no indicado
Ultrasonido abdominal	Posible

PET: tomografía por emisión de positrones.

- Esplenomegalia progresiva o masiva (> 6 cm por debajo del reborde costal).
- Conglomerados ganglionares de gran tamaño (> 10 cm).
- Tiempo de duplicación linfocitario < 6 meses o incremento > 50% de la linfocitosis en dos meses.
- Anemia, trombocitopenia autoinmunitaria o ambas que no responden al tratamiento inmunosupresor.
- Pérdida de peso (> 10% en 6 meses), astenia (ECOG > 2), fiebre > 38° (sin infección durante más de dos semanas) o sudoración nocturna (más de un mes).

### Clasificación

Los sistemas de clasificación o estadificación clínica de Rai y Binet son bien conocidos, sencillos de aplicar y ampliamente utilizados<sup>7</sup> para evaluar el volumen tumoral y predecir la supervivencia. Se clasifica a los pacientes en tres subgrupos<sup>4,7,13</sup> en función del número de linfadenopatías, existencia de hepatomegalia, esplenomegalia o ambas y de anemia, trombocitopenia o ambas.<sup>18</sup>

Hace poco el índice de pronóstico internacional de la leucemia linfocítica crónica (CLL-IPI en sus siglas en inglés) combinó parámetros genéticos, bioquímicos y clínicos en un modelo pronóstico que permite discriminar a los pacientes en cuatro subgrupos en función de la supervivencia global

a cinco años (riesgo bajo, intermedio, elevado y muy elevado).<sup>19,20</sup> **Cuadro 2**

**Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial incluirá otros procesos linfoproliferativos crónicos, como la leucemia prolinfocítica, la leucemia de células peludas, el linfoma esplénico con linfocitos vellosos, el linfoma folicular, el linfoma de células del manto y el linfoma linfoplasmocitoide.<sup>5,21</sup>

La existencia en los linfocitos B del marcador CD 5+ diferencia a la leucemia linfocítica crónica de la leucemia prolinfocítica B (aunque hasta 30% puede ser positiva débil),<sup>22</sup> de la leucemia de células peludas, del linfoma folicular, del linfoma esplénico con linfocitos vellosos y del linfoma linfoplasmocitoide, enfermedades en las que es negativo.

El linfoma de células del manto tiene linfocitos que expresan CD5+, pero habitualmente son CD23 negativos. El FMC7 puede ayudar a diferenciar la leucemia linfocítica crónica del linfoma de células del manto porque en este caso serán FMC7 positivos. Aunque los linfocitos de la leucemia linfocítica crónica expresan inmunoglobulinas en su superficie, la intensidad de su expresión es muy baja, diferenciándolo de otros procesos linfoproliferativos en los que el nivel de intensidad es invariablemente alto.<sup>5,21</sup>

**Cuadro 2.** Clasificación CLL-IPI<sup>13</sup>

Variable	Factor	Grado
TP53/17P	Mutado	4
IGHV	No mutado	2
B2M	> 3.5 mg/L	2
Estadio clínico	Binet B/C o Rai II-IV	1
Edad	> 65 años	1

Un criterio útil para la certeza de diagnóstico es utilizar el inmunofenotipo y aplicar el Índice de Matutes. Con este sistema, 92% de los casos de leucemia linfocítica crónica tienen 4 o 5 puntos.<sup>23</sup>

El linfoma de la zona marginal o el linfoma linfoplasmocitoide se diferencia de la leucemia linfocítica crónica porque en el primero se observa expresión de CD43 baja o negativa.<sup>5</sup>

**Citometría de flujo**

El grado real de la citorreducción puede investigarse por el inmunofenotipaje celular mediante citometría de flujo, la técnica citogenética de hibridación *in situ* con sondas moleculares fluorescentes (FISH) y otros estudios moleculares.<sup>21</sup>

El inmunofenotipo adecuado para diagnóstico por citometría de flujo debe tener positivos los siguientes marcadores de superficie: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, CD200 (útil para diferenciar con linfoma de células del manto), CD 43 +/- y negativo para CD10- y ciclina D1- FISH para T(11;14), CD79b usualmente es positivo débil o negativo. En los pacientes con inmunofenotipo atípico se recomienda solicitar inmunohistoquímica.<sup>14</sup>

En el **Cuadro 3** se señalan los antígenos requeridos y recomendados para el diagnóstico de inmunofenotipo.

**Citometría de flujo como enfermedad residual**

La enfermedad mínima residual negativa (EMR-) es el marcador subrogado de la efectividad de un tratamiento contra la leucemia linfocítica crónica. En los últimos años, en los estudios clínicos se ha introducido la evaluación de la enfermedad mínima residual para evaluar la intensidad de la remisión de la enfermedad con un tratamiento.<sup>13</sup> Se define enfermedad mínima

**Cuadro 3.** Antígenos requeridos y recomendados para el diagnóstico de inmunofenotipo de leucemia linfocítica crónica

	Antígeno	Expresión en leucemia linfocítica crónica	Observaciones
Requeridos	CD19	Positivo (> 95%)	
	CD5	Positivo (> 20%)	
	CD23	Positivo (> 20%)	Negativo sugiere linfoma del manto
	CD20	Débil	
	IgK, IgL	Positivo y restringido	
Recomendados	CD43	Positivo (>20%)	
	CD79b	Débil	
	CD81	Débil	
	CD200	Positivo (>20%)	Habitualmente intensidad antigénica alta sugiere leucemia linfocítica crónica o tricoleucemia; baja sugiere linfoma folicular, linfoma de células del manto
	CD10	NEG <20%	

Modificado de la referencia 50.

residual indetectable cuando se tiene menos de una célula patológica LLC/10,000-100,000 leucocitos/ $\mu$ L en sangre o en médula ósea.<sup>13</sup>

Para detectar la enfermedad mínima residual se utiliza la citometría de flujo multiparamétrica, reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa o ambas. Las guías españolas recomiendan la citometría de flujo con tres cuádruples marcajes por su mayor aplicabilidad y simplicidad: CD5/CD19/CD20/CD38, CD5/CD19/CD81/CD22 y CD5/CD19/CD79b/CD43. La sensibilidad se sitúa en la detección de una célula tumoral entre 10,000 y 100,000 células normales/ $\mu$ L.<sup>4</sup> Asimismo, las guías ESMO 2015 indican que la EMR detectada con citometría de flujo de cuatro colores tiene gran valor pronóstico,<sup>5</sup> mientras que las guías del IWCLL de 2018 indican que la citometría de flujo con seis colores tiene sensibilidad fiable hasta la detección de menos de una célula tumoral entre 10,000 leucocitos/ $\mu$ L,<sup>13</sup> estableciendo, además, que un ensayo típico basado en citometría de flujo comprenda un panel central de seis marcadores (CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b y CD81).<sup>13</sup>

Obtener la erradicación de la enfermedad mínima residual se relaciona con mejor supervivencia libre de progresión y global, independientemente de otros factores de pronóstico.<sup>4</sup> Cuando se detecta enfermedad mínima residual negativa en sangre se aconseja confirmar este hallazgo en la médula ósea solo en los pacientes que han sido tratados con anticuerpos monoclonales.<sup>1</sup>

Se recomienda determinar la enfermedad mínima residual inicial en los dos primeros meses de alcanzar la respuesta máxima del tratamiento. El seguimiento de la enfermedad mínima residual se dejará a criterio del médico, aunque se recomienda realizarlo cada seis meses.

#### Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica debe considerarse en todos los casos de ser posible y en los sujetos con inmunofenotipo atípico (CD 23+/- O CD 23-, CD 20++, IGS++). El marcador a investigar será la ciclina D1, que debe ser negativa. En caso de positividad, debe considerarse otro diagnóstico, como linfoma del manto.<sup>14</sup>

## Complicaciones

Las complicaciones más importantes antes del tratamiento o secundarias al mismo son:

### *Infecciones*

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen mayor riesgo de infecciones<sup>4,13,14</sup> y éstas son más frecuentes en las etapas iniciales del tratamiento y en los pacientes a los que se les añade corticoesteroides.<sup>4</sup> En general, se recomienda vacunación antes de iniciar el tratamiento, las vacunas con virus vivos atenuados están contraindicadas.<sup>13</sup> La profilaxis antiviral y el tratamiento antibiótico pueden administrarse en pacientes con infecciones recurrentes o con riesgo alto.<sup>5</sup> Sin embargo, existen estudios que indican que en pacientes menores de 65 años tratados en primera línea con fludarabina, con estado funcional adecuado y sin antecedentes de infecciones, no se recomienda la administración sistemática de profilaxis antiviral o antimicrobiana debido al bajo riesgo de infecciones.<sup>24</sup>

Las infecciones relacionadas con la familia herpes virus son más frecuentes en los pacientes tratados con alemtuzumab o idelalisib, mientras que los tratados con antiCD20 tienen más infecciones por virus de la hepatitis B.<sup>13</sup> Es recomendable realizar un estudio serológico frente a virus de hepatitis B y C antes del inicio del tratamiento con inmunoterapia.<sup>4,13</sup> En algunos pacientes tratados con antiCD20 se han observado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.<sup>13</sup>

Las guías españolas no recomiendan realizar de forma global profilaxis contra infecciones fúngicas, solo en pacientes en tratamiento esteroide, principalmente si se combina con quimioterapia o con alemtuzumab<sup>4</sup> o bien en sujetos con antecedentes de infección fúngica, principalmente aspergilosis.<sup>25</sup>

### *Citopenias*

Las citopenias pueden ser por la actividad de la leucemia linfocítica crónica en la médula ósea, está indicado el manejo propio de este problema, o por fenómenos autoinmunitarios (neutropenia secundaria, aplasia selectiva eritropoyética) por producción de autoanticuerpos dirigidos contra las células progenitoras o como problema paraneoplásico asociado con la leucemia linfocítica crónica. Deberá establecerse si se manifiestan ante una leucemia linfocítica crónica estable y requerirán tratamiento como cualquier proceso autoinmunitario independiente, o si es secundaria a la actividad de la enfermedad, en cuyo caso el tratamiento se vuelve imperativo.<sup>13,26</sup>

La mayoría de los pacientes con citopenias autoinmunitarias responden a los corticoesteroides.<sup>5,13</sup> En caso de no haber respuesta pueden administrarse otros inmunosupresores, como rituximab<sup>5,13</sup> en monoterapia o combinado con ciclofosfamida y dexametasona, bendamustina o alemtuzumab<sup>4</sup> o realizar esplenectomía.<sup>13</sup>

### *Síndrome de lisis tumoral*

Es rara la aparición del síndrome de lisis tumoral, se han descrito casos de este síndrome en pacientes tratados con lenalidomida, venetoclax o antiCD20 tipo II.<sup>13</sup> Se recomienda el seguimiento en los pacientes con gran carga tumoral (linfocitosis mayor a  $25 \times 10^9$  L) y función renal deteriorada.<sup>27</sup>

### *Segundas neoplasias*

Son 15 a 18% más frecuentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica que en la población general. Los más frecuentes son cáncer de piel y próstata, aunque pueden manifestarse en otras zonas. El mecanismo por el que se manifiestan con más frecuencia parece estar asociado con los defectos inmunitarios propios de la leucemia linfocítica crónica.<sup>26</sup>

### Otras

Otros problemas autoinmunitarios relacionados con la leucemia linfocítica crónica descritos son la glomerulonefritis y otras alteraciones renales,<sup>28</sup> angioedema y pénfigo.

Deben considerarse las toxicidades no hematológicas de algunos fármacos, como colitis y neumonitis autoinmunitarias relacionadas con idelalisib; arritmias, hipertensión arterial, diarrea y hemorragias (digestivas, del sistema nervioso central u otras) asociadas con ibrutinib<sup>13</sup> y linfocitosis transitoria que se manifiesta en las primeras semanas del inicio del tratamiento con este fármaco y que no significa fracaso o progresión.<sup>14</sup>

### Tratamiento

Debido a que la leucemia linfocítica crónica es una enfermedad que se manifiesta principalmente en pacientes de edad avanzada, es necesario clasificarlos de acuerdo con escalas de funcionalidad. Se recomienda que los pacientes se clasifiquen en grupos de riesgo según factores de pronóstico moleculares, siempre que sea posible. De esta forma, se considerarán aptos y con bajo riesgo los pacientes con factores de pronóstico moleculares de bajo riesgo (IgVH mutada, del 13q) así como los pacientes jóvenes y pacientes sin comorbilidad; aptos y en riesgo alto los que tengan factores de pronóstico de alto riesgo molecular (IgVH no mutada, mutación de TP53, del17p, del11q, cariotipo complejo, frágiles, los pacientes de edad avanzada con mal estado funcional y múltiples comorbilidades) y no aptos para tratamiento los que no sean susceptibles de recibir alguna terapia, salvo cuidados paliativos.<sup>29</sup>

Los esquemas más habituales de tratamiento se muestran en el **Cuadro 4**.

### Tratamiento de segunda línea

#### Enfermedad resistente o recaída

La recaída se define como la evidencia de progresión de la enfermedad en un paciente que previamente había alcanzado criterios de remisión parcial o completa durante un periodo de seis meses o más.<sup>13</sup>

Enfermedad resistente es la que no responde al tratamiento o progresa dentro de los seis meses desde la última dosis de tratamiento.<sup>13</sup>

El tratamiento de las recaídas o de la enfermedad resistente debe iniciarse únicamente en los pacientes sintomáticos.<sup>5,13</sup> Las guías ESMO-2015 indican que en caso de recaída o progresión 24-36 meses después de la quimioterapia y si se ha descartado la existencia de mutación TP53, debe repetirse el mismo tratamiento administrado en primera línea.<sup>5</sup> En caso de que la recaída aparezca en menos tiempo o exista falta de respuesta al tratamiento de primera línea, debe cambiarse de régimen terapéutico<sup>5</sup> e iniciar tratamiento de segunda línea.<sup>13</sup>

Las opciones recomendadas en pacientes con enfermedad resistente o en las recaídas, independientemente de la edad y de las comorbilidades del paciente son ibrutinib, idelalisib/rituximab, idelalisib y venetoclax (este último en pacientes intolerantes o resistentes al tratamiento con ibrutinib o idelalisib).<sup>5,14</sup>

Añadir idelalisib o ibrutinib al tratamiento con bendamustina/rituximab (BR) ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión en estos pacientes, por lo que puede considerarse una alternativa en enfermedad resistente o en recaída.<sup>14</sup>

Se ha comprobado que el principal motivo de suspensión del tratamiento con inhibidores de

**Cuadro 4.** Esquemas habituales de tratamiento contra leucemia linfocítica crónica

Régimen	Fármaco			Duración
FCR	Ciclofosfamida	Fludarabina	Rituximab	Ciclos cada 28 días, hasta por 6 ciclos
	250 mg m <sup>2</sup> IV de 10 a 30 min días 1-3	25 mg m <sup>2</sup> IV en 20 a 30 min días 1-3	375 mg m <sup>2</sup> IV día 1 (hasta 500 mg m <sup>2</sup> )	
BR	Bendamustina	Rituximab		Ciclos cada 28 días, hasta por 6 ciclos
	70 mg m <sup>2</sup> IV días 1 y 2	375 mg m <sup>2</sup> IV día 1 (hasta 500 mg m <sup>2</sup> )		
RC	Rituximab	Clorambucil		Ciclos cada 28 días, hasta por 6 ciclos
	375 mg m <sup>2</sup> IV día 1 (hasta 500 mg m <sup>2</sup> )	0.3 mg/kg/día los días 1-5		
Ibrutinib	Ibrutinib 420 mg día VO (3 cápsulas 140 mg)			Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o ambas
Idelalisib	Idelalisib 150 mg VO cada 12 horas			Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o ambas
VR	Venetoclax	Rituximab		Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o ambas
	Sem 1 = 20 mg Sem 2 = 50 mg/día Sem 3 = 100 mg/día Sem 4 = 200 mg/día Sem 5 = 400 mg/día	Rituximab 375 mg m <sup>2</sup> IV Día 1 (hasta 500 mg m <sup>2</sup> ) A partir de la sem 5 cada 28 días IV		
Obinutuzumab	Obinutuzumab Ciclo 1 Día 1, 8, 15 = 1000 mg Ciclo 2 a 6 Día 1 = 1000 mg			Ciclos cada 28 días, hasta por 6 ciclos

la cinasa (ibrutinib, idelalisib) es su toxicidad, principalmente fibrilación auricular con ibrutinib y neumonitis con idelalisib; es el motivo de abandono en 51% de los pacientes.<sup>30</sup>

**Bendamustina**

La bendamustina es, en la actualidad, uno de los principales tratamientos de primera línea en leucemia linfocítica crónica así como en pacientes en recaída.<sup>31</sup> Se prescribe principalmente en combinación con rituximab (BR).<sup>31</sup> Un estudio clínico realizado en pacientes con enfermedad resistente o en recaída<sup>32</sup> observó respuesta global al tratamiento de 60% en los pacientes sensibles a fludarabina frente a

45% en los pacientes resistentes a ésta, con mediana de supervivencia libre de eventos de casi 15 meses. Los autores consideraron que esta combinación era efectiva en todos los pacientes, excepto en los que tenían *del 17p* o en los que eran resistentes a FCR (fludarabina + ciclofosfamida + rituximab).<sup>32</sup> Posteriormente se publicaron estudios que indican que la combinación FCR sigue siendo el tratamiento patrón de referencia para pacientes con leucemia linfocítica crónica avanzada.<sup>33</sup>

**Ibrutinib**

El ibrutinib es un inhibidor oral irreversible de la tirosin cinasa de Bruton (BTK) aprobado para

el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y en algunos países también del linfoma de células del manto y de la macroglobulinemia de Waldenström.<sup>34</sup>

El estudio RESONATE-2 efectuado con pacientes mayores de 65 años sin tratamiento previo y sin *del17p* comparó la eficacia de ibrutinib frente a clorambucilo; demostró su superioridad como primera línea de tratamiento, prolongando la supervivencia libre de progresión, con riesgo de progresión o muerte 84% menor que los tratados con clorambucilo. La supervivencia global también fue superior con ibrutinib.<sup>35</sup>

También se ha estudiado en monoterapia comparándolo con ofatumumab intravenoso en pacientes con *del17p* y *del11q* observándose mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global con ibrutinib que con ofatumumab.<sup>36</sup>

El ibrutinib se combinó con bendamustina/rituximab (BR) en pacientes tratados previamente y se demostró que esta combinación prolonga la supervivencia libre de progresión comparada con el tratamiento BR.<sup>37</sup>

#### *Idelalisib*

Es un inhibidor de la cinasa-3-fosfatidil inositol (PI3K) recomendado en combinación con rituximab o con ofatumumab en pacientes en los que no existe otra alternativa terapéutica de primera línea.<sup>37</sup>

La combinación de idelalisib + rituximab frente a rituximab + placebo demostró prolongación de la supervivencia libre de progresión, de la supervivencia global y de la tasa de respuesta.<sup>38</sup> La combinación idelalisib + ofatumumab en pacientes tratados previamente, incluidos pacientes con *del17p* o *TP53* mutado, mostró supervivencia libre de progresión significativa-

mente mayor que la observada en los pacientes tratados únicamente con ofatumumab.<sup>39</sup>

Con la administración de idelalisib debe considerarse manejo de profilaxis por el índice elevado de infecciones y de muerte asociada demostrado en estudios fase III.<sup>39</sup>

#### *Venetoclax*

El venetoclax es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptósica BCL-2 (*B-cell lymphoma*) con actividad en pacientes con leucemia linfocítica crónica, incluidos pacientes que han sido tratados previamente y pacientes con *del17p*.<sup>40,41</sup>

El venetoclax ha demostrado eficacia en pacientes resistentes a ibrutinib en un estudio del que se han publicado recientemente datos de un análisis intermedio en el que 65% de los pacientes habían tenido respuesta global (IC95%: 53-74).<sup>42</sup>

La combinación de venetoclax + rituximab en pacientes con leucemia linfocítica crónica resistente o en recaída, comparada con bendamustina/rituximab (BR)<sup>43</sup> demostró supervivencia libre de progresión de 84.9 vs 36.3%, respectivamente (HR: 0.17; IC95%: 0.11-0.25;  $p < 0.001$ ). En el subgrupo de pacientes con *del17p*, la supervivencia libre de progresión fue de 81.5 vs 27.8%, respectivamente (HR: 0.13; IC95%: 0.05-0.29), mientras que en los que no la tenían la supervivencia libre de progresión fue de 85.9 vs 41% (HR: 0.19; IC95%: 0.12-0.32).<sup>43</sup>

Por ello, se recomienda venetoclax combinado con rituximab en pacientes con leucemia linfocítica crónica resistente o en recaída.

#### *Obinutuzumab*

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado tipo II de la subclase

IgG1. Su administración está aprobada en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica, no tratados previamente y con comorbilidades que no puedan ser tratados con fludarabina.<sup>44,45</sup>

Los estudios han demostrado que es eficaz y bien tolerado, en monoterapia y en combinación con quimioterapia.<sup>44,45</sup>

Un estudio en el que se prescribió binutuzumab a dosis de 1000 mg solo o combinado con quimioterapia (bendamustina, fludarabina/ciclofosfamida o clorambucil) en pacientes sin tratamiento previo o en recurrencia demostró que los pacientes tratados en primera línea tenían tasas de respuesta global a los tres meses postratamiento superiores a 80% para todas las combinaciones de obinituzumab con quimioterapia.<sup>45</sup>

#### Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante autólogo (auto-TPH) ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión pero no la supervivencia global.<sup>4</sup> Aunque es un tratamiento que debe valorarse cuidadosamente e individualizarse, se considera que está indicado en pacientes en riesgo alto (con *del17p/mutTP53*) que hayan alcanzado respuesta clínica después de tratamiento con inhibidores del BTK (ibrutinib, idelalisib) en primera línea o en recaída.<sup>4</sup>

En pacientes menores de 65 años debe considerarse el alo-TPH después de tratamiento de rescate con otro inhibidor de BTK o de venetoclax.<sup>4</sup>

#### Criterios de respuesta

La evaluación de la respuesta debe realizarse al menos dos meses después de completada la tera-

pia e incluye examen físico y análisis de sangre y médula ósea. Se sugiere clasificar los parámetros a evaluar en dos grupos, carga tumoral linfóide y síntomas constitucionales (grupo A) y respuesta del sistema hematopoyético (grupo B). En caso de encontrarse en terapia de mantenimiento, la evaluación de la respuesta debe realizarse al menos dos meses después de alcanzada la respuesta máxima, que se define como la fase de tratamiento en la que no se observa mejoría adicional durante por lo menos dos meses de tratamiento.<sup>13</sup> Los tipos de respuesta se definen de acuerdo con los criterios del **Cuadro 5**.

#### Pronóstico

Los factores de pronóstico de la leucemia linfocítica crónica se relacionan con las características del paciente y de la enfermedad.<sup>4,21,46-48</sup>

#### Estado mutacional de cadena pesada de IGHV.

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica pueden dividirse en dos grupos con base en el estado mutacional de la cadena pesada de inmunoglobulina, influenciado por el origen de las células B: pregerminal (células *naive*) B llevan una secuencia de línea germinal y posgerminal (memoria). Los genes IGHV mutados se definen con > 2% de no-homología en la secuencia de nucleótidos en comparación con la línea germinal del ADN. El estado mutacional de la cadena pesada IGHV permanece constante en el curso de la enfermedad, el estado con IGHV no mutada tiene peor pronóstico que en los pacientes con la forma mutada y predice supervivencia libre de progresión y global menores.

**Aberraciones genómicas.** La técnica de hibridación interfase con fluorescencia *in situ* (FISH) es el patrón de referencia actual para la detección de anomalías cromosómicas en leucemia linfocítica crónica y es el método más sensible en comparación con análisis citogenético convencional. La leucemia linfocítica crónica

**Cuadro 5.** Criterios para valorar la respuesta al tratamiento en leucemia linfocítica crónica<sup>13</sup>

Grupo	Parámetro	Respuesta completa <sup>a</sup>	Respuesta parcial <sup>b</sup>	Progresión de la enfermedad
Grupo A	Ganglio linfático	Ninguno $\geq 1.5$ cm	Disminución $\geq 50\%$ del basal	Aumento $\geq 50\%$ del basal o de la respuesta
	Bazo-hígado	Bazo $< 13$ cm, hígado normal	Disminución $\geq 50\%$ del basal	Aumento $\geq 50\%$ del basal o de la respuesta
	Síntomas constitucionales	Ninguno	Cualquiera	Cualquiera
	Linfocitos en sangre periférica	$< 4 \times 10^9/L$	Disminución $\geq 50\%$ del basal	Aumento $\geq 50\%$ del basal
Grupo B	Plaquetas	$\geq 100,000/mL$	O $50\%$ sobre el basal	Disminución de más de $50\%$ del basal secundario a leucemia linfocítica crónica
	Hemoglobina	$\geq 11$ g/dL	O $> 50\%$ sobre el basal	Disminución $> 2$ g/dL del basal secundario a leucemia linfocítica crónica
	Médula ósea	Normocelular, sin células LLC <sup>c</sup>	Existencia de células LLC o nódulos linfáticos B o no realizada	Aumento $> 50\%$ de las células LLC en biopsias sucesivas

<sup>a</sup> Debe cumplir todos los criterios, además de cuenta de neutrófilos  $> 1.5 \times 10^9$ .

<sup>b</sup> Para definir respuesta parcial debe lograrse mejoría en por lo menos dos parámetros del grupo A y un parámetro del grupo B.

<sup>c</sup> En evaluación morfológica del aspirado de médula ósea.

se distingue por tener al menos una anomalía cromosómica por FISH en 80% de los pacientes. Las aberraciones más comunes son deleciones parciales de los cromosomas *6q*, *11q*, *13q* o *17p*. Las ganancias cromosómicas (por ejemplo, trisomía 12) son menos frecuentes.

**Citometría de flujo.** El CD 49d es el mayor predictor de supervivencia global y supervivencia libre de tratamiento, se asocia con estado clínico avanzado, altas concentraciones de DHL y B2M. La positividad de ZAP-70 y CD38 se correlaciona con el estado no mutado de IGHV y podría representar un marcador del mismo.

**Beta 2 microglobulina.** La elevación de este marcador es un fuerte predictor pronóstico independiente de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta a tratamiento en pacientes en primera línea de tratamiento.

**Enfermedad mínima residual.** La evaluación de la enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo o técnicas moleculares en la era de los nuevos inhibidores de BTK o Bcl-2 identifica la secuencia de tratamiento más costo-efectiva y la duración de la misma. Una aproximación terapéutica guiada por el nivel de enfermedad mínima residual también podría determinar qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento de consolidación o de la finalización temprana del mismo.<sup>46-51</sup>

## REFERENCIAS

1. Cano CR, Alvarado IM, Álvarez PE, Baltazar AS, Castellanos GJE, Castillo RMH y col. Primer consenso en leucemia linfocítica crónica de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología: epidemiología, diagnóstico y tratamiento Med Univer 2008;10(40).
2. Labardini JR, Cervera E, Corrales C, Balbuena M, Barbosa AA, Espinoza JR y col. Oncoguía. Leucemia Linfocítica Crónica.

- nica. *Cancerología* 2011;6:117-120. Disponible en <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327325816.pdf> último acceso Junio-2018
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2017 Sep;92(9):946-965.
  4. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al; en nombre del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)* 2017 Apr 21;148(8):381.e1-381.e9.
  5. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84.
  6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 May 19;127(20):2391-405.
  7. Alvarado M, Mena-Zepeda V, Ortiz-Zepeda M, Álvares-Vera J, et al. Long-term outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with standard therapy. *J Leuk* 2018;6:1.
  8. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñaflor CO, Saavedra-González A, González-Almanza E, Martínez-Tovar A, Ollarte-Carrillo I. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Méd Méx* 2017;153:44-8.
  9. Arena GD, Musto P. Monoclonal B-cell lymphocytosis. *Translational Medicine* 2014;8(9):75-79.
  10. Zhngang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol* 2014;9:103-18.
  11. Benchimol S. p53-dependent pathways of apoptosis. *Cell Death Differ* 2001 Nov;8(11):1049-51.
  12. Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2016 Mar;16(3):145-62.
  13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2018 Mar 14. pii: blood-2017-09-806398.
  14. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017 Mar;15(3):293-311.
  15. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 1998 Feb;25(1):80-97.
  16. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA* 2014 Dec 3;312(21):2265-76.
  17. Tsai CF, Hsu YW, Chen WK, Ho YC, Lu FJ. Enhanced induction of mitochondrial damage and apoptosis in human leukemia HL-60 cells due to electrolyzed-reduced water and glutathione. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009 Feb;73(2):280-7.
  18. Kersting S, Neppelenbroek SIM, Visser HPI, van Gelder M, Levin MD, Mous R, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in The Netherlands. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018 Jan;18(1):52-57.
  19. The 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.
  20. Kedar V. Inamdar, pathology of chronic lymphocytic leukemia: an update. *Ann Diagnostic Pathology* 2007;11:378.
  21. Hernández-Ramírez P. Leucemia linfocítica crónica. Diagnóstico y factores pronósticos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2003 Mayo-dic;19(2-3).
  22. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood* 2012 Jul 19;120(3):538-51.
  23. Matutes E, Catovsky D. The value of scoring systems for the diagnosis of biphenotypic leukemia and mature B-cell disorders. *Leukemia & Lymphoma* 1994;13:11-14.
  24. Eichhorst BF, Busch R, Schweighofer C, Wendtner CM, Emmerich B, Hallek M; German CLL Study Group (GCLLSG). Due to low infection rates no routine anti-infective prophylaxis is required in younger patients with chronic lymphocytic leukaemia during fludarabine-based first line therapy. *Br J Haematol* 2007 Jan;136(1):63-72. Epub 2006 Nov 3.
  25. Duma N, Paludo J, Kabat B, Tande A, Chaffee KG, Call TG, et al. Invasive aspergillosis in chronic lymphocytic leukemia: Therapy and outcomes. *Blood* 2017;130(Suppl 1):4327.
  26. Strati P, Jain N, O'Brien S, et al. Chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2018 May;93(5):651-64.
  27. Cheson BD, Heitner Enschede S, Cerri E, Desai M, Potluri J, Lamanna N, et al. Tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia with novel targeted agents. *Oncologist* 2017 Nov;22(11):1283-1291.
  28. Strati P, Nasr SH, Leung N, Hanson CA, Chaffee KG, Schwager SM, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica* 2015 Sep;100(9):1180-8.
  29. Voorhies BN, Stephens DM. What is optimal front-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in 2017? *Curr Treat Options Oncol* 2017 Feb;18(2):12.
  30. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real-world experience. *Blood* 2016 Nov 3;128(18):2199-2205. Epub 2016 Sep 6.

31. Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):766-82.
32. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:26, 3559-3566.
33. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. The international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). 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 Jul;17(7):928-942.
34. Deeks ED. Ibrutinib: A review in chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2017 Feb;77(2):225-236.
35. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015 Dec 17;373(25):2425-37.
36. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib *versus* ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014 Jul 17;371(3):213-23.
37. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. HELIOS investigators. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016 Feb;17(2):200-211.
38. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
39. Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoux X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017 Mar;4(3):e114-e126.
40. Ficha Técnica Venetoclax. Disponible en [https://ec.europa.eu/health/documents/community-regis-ter/2016/20161205136381/anx\\_136381\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-regis-ter/2016/20161205136381/anx_136381_es.pdf) Último acceso, Mayo-18
41. 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 Apr 12;131(15):1704-1711.
42. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018 Jan;19(1):65-75.
43. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018 Mar 22;378(12):1107-1120.
44. Said R, Tsimberidou AM. Obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and other B-cell lymphoproliferative disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2017 Nov;17(11):1463-1470. *Expert Opinion on Biological Therapy*
45. Leblond V, Aktan M, Ferra Coll C.M., Dartigeas C, Kisro J, Montillo M, et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the Phase 3b GREEN study. *Haematologica*. 2018 Jul 5. pii: haematol.2017
46. Monserrat E. Leucemia linfocítica crónica: Presente y futuro. *Haematologica* 2001;86 supl.1:79-85.
47. Boddu P, Ferrajoli A. Prognostic factors in the era of targeted therapies in CLL. *Curr Hematol Malig Rep* 2018 Apr;13(2):78-90.
48. NCCN Clinical Practice Guidelines. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 5.2018-March 26, 2018.
49. García Vela JA, García Marco JA. Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia. *Med Clin* 2018;150:144-9.
50. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, 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 Jan;94(1):121-128.
51. Dutch/Belgium HOVON CLL working group. S.Kersting Dutch guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Neth J Med* 2016 Feb;74(2):68-74.