



**Protocolo**

# **Leucemia linfoide crónica (LLC)**

Hospital Donostia

# 15

## **Leucemia Linfóide Crónica (LLC)**

## LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

DONOSTIA OSPITALEA - HOSPITAL DONOSTIA

Osakidetza / Servicio vasco de salud

Pº Dr. Beguiristain s/n

Donostia-San Sebastián, 2003

Egilea - Autor: Julián Marín González.

Hematologiako atalburua

Jefe de Sección del Servicio de Hematología

Diseinua eta komunikazioa - Diseño y maquetación

Komunikazioko Unitatea - Unidad de Comunicación

Lege gordailua - Depósito legal: SS-1047/03

## ÍNDICE

### Leucemia Linfóide Crónica (LLC)

<b>1. Revisión Bibliográfica de la LLC</b>	<b>5</b>
Introducción	5
Diagnóstico y estadios clínicos	5
Factores pronósticos	6
Anemia hemolítica autoinmune	9
Tratamientos con Leukeran y otros agentes alquilantes	9
Tratamientos con análogos de las purinas y ensayos aleatorizados	10
Tratamientos con análogos de las purinas en combinación con otros citostáticos	13
Tratamiento de los pacientes refractarios y/o recidivados	15
Nuevos tratamientos	16
Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Leucemia Linfóide Crónica	18
Conclusiones	21
<b>2. Protocolo de la Leucemia Linfóide Crónica</b>	<b>23</b>
Exploraciones complementarias a realizar ante la sospecha de una LLC	23
Criterios diagnósticos de una LLC	23
Estadaje clínico	23
Factores pronósticos	24
Indicaciones de tratamiento	24
Definiciones de respuesta al tratamiento	25
Definiciones de progresión y/o recaída	26
Pautas de quimioterapia a utilizar	27
<b>3. Bibliografía</b>	<b>29</b>



## **1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LLC**

### **Introducción**

El objetivo de la presente revisión es la actualización del protocolo de diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Linfóide Crónica (LLC) para lo cual se ha utilizado el siguiente material bibliográfico:

- Ensayos clínicos de la Base de Datos Cochcrane sobre tratamiento de la LLC.
- Revisiones sobre tratamiento de la LLC de la Base de Datos Medline desde 1995 a 2002.
- Trabajos publicados sobre LLC entre 1993 y 2003 del archivo personal que incluye las siguientes revistas: American Journal of Medicine, American Journal of Oncology, Annals of Internal Medicine, Bone Marrow Transplantation, Blood, British Journal of Medicine, Bulletin of Cancer, Cancer, Blood Reviews, Journal of Clinical Oncology, International Journal of Biol. Phys., New England Journal of Medicine, Lancet, Seminars in Oncology y Seminars in Hematology.

### **Diagnóstico y estadíos clínicos**

Para realizar el diagnóstico se tendrán que cumplir unos criterios tanto en sangre periférica como en médula ósea (1).

En sangre periférica deberá existir una linfocitosis por linfocitos maduros superior a 5.000/mm<sup>3</sup>. La tasa de prolinfocitos será inferior al 55% y/o 15.000/mm<sup>3</sup>. La población linfóide expresa los marcadores CD19, CD20, CD23 y CD5, y cadenas ligeras kappa o lambda e inmunoglobulinas de superficie de baja densidad. Nos plantearemos el diagnóstico diferencial con la LLC T, la leucemia prolinfocítica crónica, la leucemia de células peludas y sus variantes, la leucemia de linfocitos granulares, el Síndrome de Sezary, la leucemia/linfoma T del adulto, los linfomas leucemizados y, especialmente, con el linfoma del manto.

En médula ósea deberá existir una linfocitosis superior al 30% y en la biopsia ósea veremos el tipo de infiltración: difusa, intersticial o parcheada.

Para los estadíos clínicos utilizaremos la clasificación de Rai y la de Binet. En el caso de la clasificación de Rai, se recomienda utilizar la versión modificada que reduce los cinco estadíos originales de Rai a tres grupos: Grupo de bajo riesgo, que incluye únicamente el estadío 0 de Rai. Grupo de riesgo intermedio, que incluye los estadíos I y II y el Grupo de alto riesgo que incluye los estadíos III y IV.

## Factores pronósticos

Keating en una revisión de 1998 (2) señala la tasa de beta-2 microglobulina y la tasa de CD23 soluble como dos factores pronósticos a considerar en la Leucemia Linfóide Crónica (LLC).

Se han identificado dos tipos de LLC:

- Tipo I pregerminal, en la que no se ha producido una mutación de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.
- Tipo II postgerminal, en el que se ha producido la mutación de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y que tiene un claro mejor pronóstico.

En la tabla 1 tomada de la revisión de Monserrat (3), están recogidos los principales factores pronósticos.

Factores pronósticos	Pronóstico favorable (> 10 años)	Pronóstico desfavorable (< 5años)
<b>Clásicos</b>		
Estadios clínicos	A,0	B,C;I, II, III, IV
Infiltración de médula ósea	No difusa	Difusa
Cifra de leucocitos	< 50.000/mm <sup>3</sup>	>50.000mm <sup>3</sup>
Prolinfocitos en sangre periférica	<10%	> 10%
Tiempo de duplicación linfocitario	>12 meses	< 12 meses
<b>Nuevos</b>		
Tasa de beta-2 microglobulina y CD23	Normales	Elevados
Citogenética	Del (13q) aislada	Del (11q) , del (17p)
Expresión de CD38	< 30%	>30%
Mutaciones IgVh	Sí	NO

Tabla 1. Factores pronósticos de la LLC

Se ha producido un gran avance en los últimos años en la detección de aberraciones genómicas en la LLC. Utilizando la fluorescencia con hibridación *in situ* (FISH) es posible detectar aberraciones genómicas en el 80% de los casos de LLC (4).

La tabla 2 tomada de dicha revisión (4) recoge las anomalías detectadas en un colectivo de 325 pacientes de LLC.

Alteración	Frecuencia
Delección 13q	55%
Delección 13q aislada	36%
Delección 11q	18%
Trisomía 12	16%
Delección 17p	7%
Cariotipo normal	18%

Tabla 2. Alteraciones citogenéticas en la LLC.

La presencia de delección 11q se asocia a marcadas adenopatías y rápida progresión de la enfermedad.

La delección 17p que se asocia a la mutación del gen p53 tiene un marcado significado pronóstico negativo. En estos casos, la enfermedad suele ser refractaria al tratamiento con una supervivencia acortada. Ambas delecciones tienen significado pronóstico independiente.

Posiblemente, el factor pronóstico más significativo sea el estado mutacional de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Las medianas de supervivencia en estos casos son de 293 meses cuando se ha producido la mutación, frente a 117 meses cuando no se ha producido. Considerando solamente los estadios A de Binet las diferencias fueron de 293 frente a 95 meses.

Resulta interesante el hecho de que se ha encontrado una correlación entre las delecciones 11q y 17p con la ausencia de mutación del gen de las inmunoglobulinas y por tanto tienen un significado pronóstico negativo. Sucede al revés con la delección 13q que, sobretodo cuando se presenta aislada, se asocia a un buen pronóstico, asociándose también a la presencia de mutación en el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.

La trisomía 12 se suele asociar a estadios avanzados, si bien su significado pronóstico no es tan negativo como en los casos de la delecciones 11q y 17p.

En un estudio reciente, en el que valoraron la influencia pronóstica del estadio clínico, la morfología linfocitaria, la expresión de CD38, y el estado de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en 205 casos de LLC, el análisis multivariable demostró significación pronóstica para la ausencia de mutación del gen, para la delección 17p y para el estadio de Binet (A frente al resto) (5).

El marcador CD38 es una glicoproteína que se expresa en la superficie de algunas de las células de la LLC y ha sido estudiado recientemente en numerosos trabajos.



En 2001, Ibrahim (6) obtuvo muestras de sangre periférica de 218 pacientes de LLC y analizó por citometría de flujo la expresión de CD38 en las células CD5/CD19. Recogió también otros factores pronósticos como la edad, los estadios clínicos de Rai y de Binet, el tamaño de las visceromegalias, las tasas de Beta-2 microglobulina y de hemoglobina, las alteraciones citogenéticas, el número de ganglios afectados y la supervivencia. Se detectó expresión de CD38 en el 20% o más de las células CD5/CD19 en el 44% de los pacientes. En este grupo, la supervivencia fue significativamente menor que en el resto ( $P= 0,00005$ ). La expresión de CD38 se asoció a la presencia de adenopatías, anemia, hepatomegalia y aumento de Beta-2 microglobulina. El aumento de expresión de CD38 tuvo influencia negativa en la supervivencia en todos los grupos pronósticos de la clasificación de Rai a excepción del estadio 0 y en el grupo con Beta-2 microglobulina superior a 2,5 pudieron identificarse dos grupos pronósticos según la expresión de CD38. El análisis multivariable detectó como variables significativas únicamente la tasa de hemoglobina y la expresión de CD38.

Con el fin de comprobar si existe una relación entre la expresión de CD38 y la ausencia de mutación del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, Hamblin (7) en 2002 estudió dichos aspectos en 145 casos de LLC con largo seguimiento. En 41 pacientes (28,3%) ambas determinaciones mostraron resultados discordantes. El análisis multivariable demostró que el estadio de Binet, la presencia de mutación y la expresión de CD38 fueron factores pronósticos independientes. La mediana de supervivencia en los pacientes que además de no presentar mutación expresaban CD38 era de 8 años; en los que presentaban mutación y no expresaban CD38 era de 26 años, siendo de 15 años en los casos de discordancia. En 41 pacientes realizó un seguimiento de la expresión de CD38. En 31 pacientes permaneció estable, en 8 aumentó la positividad y en 2 disminuyó. En dos de los casos en que aumentó la expresión de CD38 no se correlacionó con progresión de la enfermedad pudiendo aumentar la misma por la presencia de enfermedades intercurrentes.

Chevalier (8) ha estudiado también la expresión de CD38 y las alteraciones citogenéticas por FISH en 123 pacientes de LLC. La expresión de CD38 se asoció significativamente con los estadios B y C de Binet, con la morfología atípica y con la delección 11q. El análisis multivariable identificó los estadios B y C de Binet y la expresión de CD38 como variables pronósticas independientes en cuanto a la supervivencia. La expresión de CD38 fue un factor pronóstico independiente en los estadios A de Binet y la delección 17p fue la anomalía citogenética adquirida más frecuente, asociándose siempre a una mala evolución. En todos los casos de esta serie, la aparición de un aumento de expresión de CD38 se asoció a progresión de la enfermedad, aunque no en todos los casos que se produjo progresión de la enfermedad se produjo una mayor expresión de CD38.

También recientemente Dürig y cols (9) han analizado de forma consecutiva 133 casos de LLC en cuanto a la expresión de CD38. Considerando positivos los

casos con un 20% o más de células CD19/CD5 con expresión de CD38 encontraron 56 casos positivos y 77 negativos. Los pacientes positivos tuvieron un curso clínico negativo con enfermedad más avanzada, peor respuesta al tratamiento y menor supervivencia. En 27 pacientes realizaron la determinación 2 o más veces existiendo una buena reproductibilidad. En 8 pacientes estudiaron la expresión en médula y en sangre periférica existiendo una buena correlación.

### **Anemia hemolítica autoinmune**

La incidencia de esta complicación en la LLC es del 4,3% (10). En el 90% de los casos aparece coincidiendo con enfermedad activa. En el trabajo citado detectan como factores pronósticos independientes relacionados con la aparición de una anemia hemolítica autoinmune en el momento del diagnóstico, la linfocitosis superior a 60.000, la edad superior a 65 años y el sexo masculino. No se ha demostrado correlación entre el tratamiento utilizado y la aparición de una anemia hemolítica autoinmune (10,11). El tratamiento con Leukeran y prednisona dio lugar a la desaparición del anticuerpo en el 70% de los casos y no tuvo influencia pronóstica independiente sobre la supervivencia.

Cuando la anemia hemolítica autoinmune es resistente al tratamiento esteroideo puede plantear problemas graves por la escasa eficacia de los tratamientos de segunda línea. En este sentido, destacan los buenos resultados obtenidos recientemente combinando Rituximab con Genoxal y Dexametasona (12). En dicho trabajo administran Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> el día 1, Genoxal 750mg/m<sup>2</sup> el día 2 y dexametasona 12mg del día 1 al 7 a 8 casos de LLC con anemia hemolítica autoinmune resistente a los esteroides. Repitieron el tratamiento mensualmente y tras una mediana de 3 ciclos, respondieron los ocho casos. En cinco de ellos se negativizó el Coombs. La mediana de duración de la respuesta fue de 13 meses y el retratamiento con el mismo tratamiento fue eficaz.

### **Tratamientos de Leukeran y otros agentes alquilantes**

Un primer hecho a tener en cuenta es el de la contraindicación del tratamiento en los estadios 0-I/A. En este sentido, Robak en su revisión recuerda la existencia de dos estudios cooperativos franceses, un estudio cooperativo italiano, un estudio del CALG y un metaanálisis de 2.048 casos en los que se comprueba que la utilización de Leukeran en dichos estadios no aumenta la supervivencia de los pacientes, y en alguno de ellos se comprueba además un aumento con el tratamiento de los cánceres de piel y de las leucemias agudas mieloides (13).

En los demás estadíos o en la LLC en progresión, el Leukeran, con o sin prednisona, produce una tasa de respuestas del 60-90% y la tasa de remisiones completas (RC) puede llegar al 60% (13). Con dosis de 4-8 mg/m<sup>2</sup>/24h p.o. durante 4-8 semanas o bien 15-30 mg/m<sup>2</sup>/2-4 semanas p.o. se consiguen entre un 30 y un 70% de respuestas. Con dosis de 15mg/m<sup>2</sup>/24h hasta la RC o toxicidad grado 3, la tasa de respuestas asciende a un 89,5% y la tasa de RC al 59,5% (14). Estos resultados no han sido reproducidos por otros grupos. Resulta llamativa la escasa toxicidad del Leukeran, a pesar de la dosis, pues solamente 5 pacientes desarrollan toxicidad grado 3 que les impide completar 6 meses de tratamiento, 69 pacientes entran en RC tras una mediana de 2,3 meses de tratamiento y 45 pacientes responden parcialmente o no responden al finalizar los seis meses. Los criterios de respuesta utilizados por este grupo son diferentes a los de Cheson (1).

No está claro si se debe añadir o no la prednisona al Leukeran. Cuando la tolerancia al Leukeran es mala puede sustituirse por Genoxal con resultados similares (29).

En el trabajo antes citado (14) se comprueba que el Leukeran en dosis de 15 mg/día es superior al CHOP.

En la revisión antes citada (13), se hace referencia a un metanálisis de un grupo cooperativo sobre tratamiento de la LLC que incluye 2.022 pacientes en el que se demuestra que no existe superioridad de los esquemas tipo CHOP o COP sobre el Leukeran.

Asimismo, recientemente otro autor ha utilizado Leukeran a dosis altas con muy buenos resultados (15). Administran Leukeran 30 mg/día 4 días por semana durante 4 semanas continuando después otros 4 ciclos a semanas alternas. De 34 pacientes tratados con síndromes linfoproliferativos, entre ellos 26 LLC, obtuvieron 6 RC, 3 RP nodular y 21 RP. La tasa de respuestas en los 15 pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue de 4 RC, 1 RP nodular y 10 RP. La mediana de tiempo hasta el fallo terapéutico fue de 33 meses. Ante estos resultados proponen la comparación de dicho esquema terapéutico con fludarabina.

### **Tratamientos con análogos de las purinas y ensayos aleatorizados**

Entre 1990 y 1994 distribuyeron al azar 509 pacientes de LLC, en estadio II-IV de Rai o con enfermedad activa, entre Fludarabina a dosis de 25mg/m<sup>2</sup>/día 5 días cada 28 días, Leukeran 40 mg/m<sup>2</sup> p.o. cada 28 días y Fludarabina 20mg/m<sup>2</sup>/día 5 días y Leukeran 20 mg/m<sup>2</sup> p.o. cada 28 días. Ante la ausencia de respuesta o recaída precoz, cruzaron los tratamientos. Se suspendió dicha rama terapéutica al comprobar que la adición de Fludarabina y Leukeran producía una

excesiva toxicidad sin mejorar los resultados de la Fludarabina administrada aisladamente.

Con Fludarabina obtuvieron las siguientes respuestas; RC: 20%, RP: 43%. Dichos resultados con Leukeran fueron del 4% y 33% respectivamente ( $p < 0,001$ ). La mediana de duración de la respuesta y de supervivencia libre de progresión fueron también significativamente mejores con Fludarabina. La mediana de supervivencia global fue de 66 meses con Fludarabina y de 56 meses con Leukeran ( $p=0,21$ ). De 79 pacientes que fueron tratados con Fludarabina tras fracasar el Leukeran respondieron el 46%, mientras que de 29 pacientes que recibieron Leukeran tras fracasar la Fludarabina respondieron el 7%.

La incidencia de infecciones mayores fue superior con Fludarabina que con Leukeran, especialmente por virus herpes. Las infecciones por candida fueron también más frecuentes en el grupo de la Fludarabina. No obstante, no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad por infección entre las dos ramas (11,16).

En otro estudio aleatorizado (17), 938 pacientes en estadio B y C de Binet fueron distribuidos entre CAP, CHOP y Fludarabina. El esquema CAP incluía: Genoxal 750mgrs/m<sup>2</sup> y adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y prednisona 40mgrs/m<sup>2</sup> del día 1 al día 5. En el esquema CHOP se administraba: vincristina 1 mg/m<sup>2</sup> y adriamicina 25 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y Genoxal 300 mg/m<sup>2</sup>/día p.o. y prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/día p.o. del día 1 al 5. La fludarabina se administró a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/ día 5 días. La tasa de respuesta y de RC fueron las siguientes: CAP: 58,5% y 15%. CHOP: 71,5% y 24%. Fludarabina: 71,1% y 40%. La tasa de respuesta fue significativamente menor con CAP que con los otros esquemas ( $p < 0,0001$ ). La mediana de supervivencia sin embargo no fue diferente entre los tres tratamientos con tiempos de 67, 70 y 69 meses. La incidencia de infecciones y de anemia hemolítica autoinmune fue similar en los tres grupos terapéuticos. Se cruzaron los tratamientos cuando no se producía respuesta con el tratamiento asignado y la rama de CAP se cerró precozmente ante la superioridad de los otros dos esquemas terapéuticos.

En pacientes previamente tratados, la tasa de respuesta con Fludarabina oscila entre 50% y 60% con tasas de RC de alrededor del 14%. En los pacientes sin tratamiento previo la tasa de respuesta se acerca al 80% con alrededor del 30 % de RC (18).

Con 2-CDA y Pentostatina los resultados son algo inferiores o en el mejor de los casos similares a los obtenidos con Fludarabina (18).

La Fludarabina produce una intensa y duradera disminución de linfocitos CD-4 con una incidencia de infecciones del 23% de los pacientes (18).

La Fludarabina en comparación con el Leukeran no aumenta la supervivencia de los pacientes aunque produce más respuestas. Los pacientes en estadios avanzados responden peor a la Fludarabina que inicialmente, si bien muchos pacientes que al principio responden a la Fludarabina vuelven a hacerlo tras un segundo o tercer tratamiento. Ante la disyuntiva de utilizar la Fludarabina precoz o tardíamente, Cheson se inclina por utilizarla de entrada en los estadios avanzados considerándola como el tratamiento estándar de la LLC (18).

Keating comenta en su revisión (2) que aunque muchos de los pacientes afectados de una LLC tienen más de 70 años, pocos de edad avanzada son incluidos en los estudios de tratamiento por lo que se debe de ser muy prudente a la hora de utilizar dichos tratamientos en pacientes mayores. También recuerda cómo la mayoría de los enfermos en RC tras el tratamiento tienen enfermedad residual.

Robak en el año 2000 comparó 2-CDA y prednisona con Leukeran y prednisona en LLC estadios II-IV o en estadios menos avanzados con signos de progresión. Un total de 229 pacientes fueron tratados con 2-CDA 0,12 mg/kg/24h y prednisona 30 mg/m<sup>2</sup>/24h ambos durante 5 días o bien con Leukeran 12 mg/m<sup>2</sup>/24h y prednisona 30 mg/m<sup>2</sup>/24h ambos durante 7 días. La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años. Ante la ausencia de respuesta o la progresión en el año posterior, fueron tratados con CHOP y si la recaída era más tardía, repetían el tratamiento. La tasa de RC fue del 47% con 2-CDA frente al 12% con Leukeran. La tasa global de respuestas fue del 87% con 2-CDA frente al 57% con Leukeran (p=0,001). La supervivencia libre de progresión fue también significativamente más larga en el grupo del 2-CDA (P=0,01). La neutropenia fue más frecuente en el grupo del 2-CDA, 23% frente a 11%, siendo la trombopenia similar en ambos grupos. Las frecuencias de infecciones fue del 56% en el grupo del 2-CDA y del 40% en el grupo tratado con Leukeran (P=0,02). Con una mediana de seguimiento de 24 meses la supervivencia a los 2 años fue similar en ambos grupos 78% y 82% respectivamente. A la vista de estos resultados, Robak sugiere utilizar el 2-CDA como tratamiento de primera línea en los pacientes jóvenes (19).

En 1998, Keating analizó los resultados a largo plazo del tratamiento de 174 pacientes de LLC en los que se administró Fludarabina o Fludarabina y Prednisona en tres estudios (20). La tasa global de respuestas fue del 78% y la mediana de supervivencia de 63 meses. La adición de prednisona no modificó ni la tasa de respuestas ni la supervivencia. La supervivencia fue peor en los pacientes mayores de 70 años. Más de la mitad de los pacientes que recidivaron volvieron a responder con esquemas de quimioterapia que en su gran mayoría incluían Fludarabina.

Algunos autores han utilizado tanto la Fludarabina como el 2-CDA por vía oral a dosis más elevadas obteniendo resultados similares a la vía endovenosa (21,22).

La tabla 3 tomada de la revisión de Robak, recoge los resultados de los ensayos aleatorizados realizados con análogos de las purinas (13).

Tratamiento	Nº de pac.	RC	RP	Duración Respuesta	Supervivencia	Referencia
Fludarabina	336	40,1% p=0,001	31% NC	31,7 meses p=0,009*	69 meses p=0,38*	Leporrier (17)
CAP	237	15,2%	43%	27,7 meses	70 meses	
Fludarabina	336	40,1% p=0,004	31% NC	31,7 meses p=0,09*	69 meses p=0,09*	Leporrier (17)
CHOP	351	29,6%	41,9%	29,5 meses	67 meses	
Fludarabina	170	20% p<0,001	43% p<0,001	25 meses p<0,001	66 meses p=0,1	Rai (11)
Leukeran	181	4%	33%	14 meses	56 meses	
2-CDA	126	47% p<0,001	40% p=0,1	21 meses p=0,01	78% p=0,6	Robak (19)
Leukeran	103	12%	45%	18 meses	82%	

Tabla 3.- Estudios aleatorizados entre Leukeran y análogos de las purinas. RC) remisión completa. RP) remisión parcial. NC) no calculado. \*) comparación entre las tres ramas.

Todos ellos han sido ya comentados y permiten extraer las siguientes conclusiones:

- Los análogos de las purinas producen más y mejores respuestas que el Leukeran.
- No existen diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes.
- La frecuencia de las infecciones es mayor cuando se utilizan análogos de las purinas.
- El tratamiento con Fludarabina no aumenta la frecuencia de anemia hemolítica autoinmune.
- La adición de esteroides no mejora los resultados de los análogos de las purinas.

### Tratamientos con análogos de las purinas en combinación con otros citostáticos

En 2001, un grupo cooperativo alemán trató 32 pacientes de LLC con Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 días y Genoxal 250 mg m<sup>2</sup>/día también durante tres días. Obtuvieron respuesta en 29 pacientes 24 RP y 5 RC (23).

La adición a la Fludarabina de Mitoxantrone o Doxorubicina no mejora los resultados de la Fludarabina sola, aumentando la toxicidad (24).

Aunque no existe estudio alguno aleatorizado, el Genoxal, a las dosis del trabajo anteriormente reseñado o ligeramente superiores, parece mejorar los resultados de la Fludarabina (24).

En este sentido, O'Brien en 2001 publica los resultados del tratamiento de 128 pacientes de LLC con Fludarabina y Genoxal. El esquema terapéutico era similar al anterior salvo la dosis de Genoxal que era de 300 mg. Los pacientes se distribuían en 4 grupos: 37 pacientes sin tratamiento previo, 20 tratados previamente con agentes alquilantes, 46 pacientes recidivados tratados previamente con Leukeran y Fludarabina y 28 pacientes refractarios tratados también con ambos citostáticos. La mediana de edad de los pacientes era de 58 años. En los tres primeros grupos la tasa de respuestas fue superior al 80% y de 38% en los refractarios. En los pacientes no tratados previamente se produjo un 35% de RC, quedando enfermedad residual por citometría de flujo en el 8% de las mismas. Con una mediana de seguimiento de 41 meses, todavía no se había producido la mediana de tiempo hasta la progresión (25).

En 2001, Robak utiliza de forma combinada 2-CDA, Mitoxantrone y Genoxal en 62 casos de LLC. Con dicha combinación obtiene un 64,5% de respuestas y un 29% de RC, cifras similares a las obtenidas con 2-CDA de forma aislada (26).

En 2000, Weiss publicó unos resultados interesantes utilizando Fludarabina y Genoxal pero de forma secuencial. Trató a 25 pacientes de LLC con Fludarabina a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/día 5 días durante 6 ciclos seguidos de tres ciclos de Genoxal a dosis de 1,5 grs/m<sup>2</sup> (3 casos), 2,25 gr/m<sup>2</sup> (3 casos) y 3 grs/m<sup>2</sup> (19 casos). Los pacientes no habían recibido tratamiento previo. Al terminar el tratamiento 8 pacientes (32%) estaban en RC, 4 (16%) en RC nodular, 7 (28%) en RP y 6 (24%) no respondieron. La consolidación con Genoxal aumentó en tres veces la fracción de pacientes que habían conseguido una RC o una RP nodular con Fludarabina. Tras una mediana de seguimiento de 52 meses la supervivencia a los seis años fue del 91% en los pacientes que habían entrado en RC o RP nodular frente a un 41% en el resto de pacientes (p=0,01) (27). Los autores defienden la utilización secuencial por su eficacia y por ser menos tóxica que la administración simultánea. En la actualidad están utilizando de esta forma Fludarabina, Genoxal y Rituximab.

También de forma secuencial Tefferi trató a 27 pacientes de LLC sin tratamiento previo, con 6 ciclos de Genoxal y Prednisona (1 grs/m<sup>2</sup> y 100 mg/día/5 días respectivamente) seguidos de 2-CDA a dosis de 5 mg/m<sup>2</sup>/día/5 días. La tasa global de respuestas fue del 96% incluyendo un 33% de RC. El seguimiento fue demasiado corto, 29 meses, como para ser valorable (28).

Se ha empleado también la combinación de Fludarabina y Doxorubicina en pacientes de LLC previamente tratados, la mayoría con Fludarabina, obteniéndose un 55% de respuestas, 3% de RC y 17% de RP nodular pero con una mortali-

dad tóxica precoz de un 7%. Nueve de 30 pacientes desarrollaron neumonías, dos de las cuales fueron mortales (29).

Recientemente se ha comenzado a combinar la Fludarabina con el Campath-1H en un número demasiado limitado de pacientes como para valorar los resultados (30).

Resulta llamativo el hecho de que no existan estudios aleatorizados valorando la eficacia de la adición de otros citostáticos a los análogos de las purinas (13).

Recientemente han sido publicados unos resultados muy buenos utilizando la combinación de Fludarabina, Genoxal y Mitoxantrone (49). Las dosis administradas fueron: Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1, 2 y 3, Genoxal 200 mg/m<sup>2</sup> los mismos días y Mitoxantrone 6 mg/m<sup>2</sup> el día 1. Con dicho esquema tratan 60 pacientes de LLC recidivada o refractaria obteniendo RC en 30 (50%) de los mismos (10 sin enfermedad mínima residual por citometría de flujo y biología molecular) y RP en 17 (28%). La mediana de duración de la respuesta en los que hicieron RC fue de 19 meses. La mortalidad tóxica fue del 5% y ocurrieron infecciones en el 8% de los pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 51 años y un 15% de los mismos tenían más de 60 años. Los tratamientos previos consistieron en: Leukeran en 42 casos, CHOP en 19 y Fludarabina en 5. El 58% de los pacientes eran resistentes y el 42% recidivados. Las variables que se asociaron a la consecución de la RC fueron: la situación de recidiva frente a resistencia (72% frente a 34%), el número de tratamientos previos la tasa de Beta-2-microglobulina y el conteo linfocitario tras el primer ciclo. No tuvieron problemas de recogida de células progenitoras de sangre periférica si bien dejan un intervalo de 3-4 meses desde el último ciclo de FCM. La neutropenia severa tras los ciclos se correlacionó con el uso previo de Leukeran. Tras el FCM 12 pacientes recibieron un ATMO y 4 un trasplante alogénico.

## **Tratamiento de los pacientes refractarios y/o recidivados**

### **Pacientes tratados previamente con Leukeran**

En estos casos los análogos de las purinas son una clara opción terapéutica. La Fludarabina obtiene hasta un 73% de respuestas en estos pacientes y con 2-CDA es posible obtener un 48% de respuestas. La eficacia del CHOP y sobre todo del COP es mucho menor en este grupo de enfermos (13).



### **Pacientes tratados con análogos de las purinas**

Ya hemos visto en trabajos antes reseñados que la eficacia del Leukeran es escasa en este grupo de pacientes. Cuando la duración de la respuesta previa es mayor de un año el retratamiento con análogos de las purinas es una buena opción (13). La mayoría de los ensayos clínicos indican que existe una resistencia cruzada entre la Fludarabina y el 2-CDA (13).

### **Nuevos tratamientos**

Se están investigando nuevos citostáticos como el Depsipeptide, los inhibidores de la proteinkinasa C, el flavopiridol, la teofilina y la terapia de diferenciación con brioestatina (31).

El Rituximab con dosis progresivas empezando con dosis de 100 mg tres veces por semana consigue tasas de respuesta del 39-45% (31).

En 2001, JC Byrd publicó los resultados del tratamiento de 33 pacientes (26 casos de LLC y 6 linfomas linfocíticos tipo LLC) con Rituximab con tres esquemas diferentes. Todos los pacientes habían sido previamente tratados. En un paciente hubo que suspender el tratamiento por problemas de toxicidad y en 13 pacientes se produjo disnea, hipotensión o hipoxemia transitoria. Dicha toxicidad fue significativamente más intensa en los pacientes de edad avanzada. La tasa global de respuestas fue del 45%, 3% de RC y 42% de RP. La mediana de duración de la respuesta en los 15 pacientes que respondieron fue de 10 meses (32).

La primera dosis de Rituximab en el tratamiento de la LLC no debe de ser superior a los 50-100 mg pues con la dosis clásica de 375 mg se puede producir un cuadro grave de fiebre, escalofríos, hipotensión, náuseas, vómitos y disnea. Dicha sintomatología aparecía sobretodo en los pacientes con más de 50.000 linfocitos y estaba en relación con la liberación de citocinas (33).

En estos últimos años el Campath-1H, anticuerpo monoclonal anti-CD52 humanizado, está siendo utilizado en el tratamiento de la LLC con resultados prometedores. Un estudio en fase II incluyendo 29 pacientes dio lugar a un 42% de respuestas, 4% de RC. Las respuestas ocurrieron principalmente en sangre periférica (97%), médula ósea (36%) y bazo (32%), con solamente un 7% en ganglios. Como complicaciones ocurrieron 11 casos de herpes simple, 2 neumonías por Neumocistis, 4 neumonías bacterianas y 3 sepsis. Desde entonces, todos los tratamientos con este anticuerpo monoclonal han ido acompañados de profilaxis con antibióticos y antivíricos (31). También se han producido reacciones similares a las del Rituximab, por lo que se suele comenzar con dosis bajas.

Recientemente, Keating ha publicado un trabajo en el que incluye 93 pacientes de LLC tratados con Campath-1H (34). Los pacientes fueron tratados en 21 centros, todos habían recibido un mínimo de dos tratamientos, el 48% no había respondido a la Fludarabina y el 52% tras responder a la misma, había progresado en los seis meses posteriores. Comenzaron con dosis de 3 mg de Campath-1H hasta llegar a la dosis de 30 mg tres días a la semana durante un tiempo máximo de 12 semanas. En todos los casos realizaron profilaxis con Septrim y Famciclovir y antigenemias semanales de Citomegalovirus con tratamiento anticipatorio con Ganciclovir. De hecho, se produjeron un 10% de reactivaciones del CMV.

La tasa de respuestas objetivas por intención de tratamiento fue del 33%, RC 2% y RP 31%. La mediana de tiempo transcurrido para la respuesta fue de 1,5 meses y la mediana de tiempo para la progresión en los pacientes que respondieron fue de 9,5 meses. La mediana actuarial de supervivencia fue de 16 meses y en el momento de realizar el análisis, 29 pacientes estaban vivos con una mediana de seguimiento de 29 meses. De los 45 pacientes que eran refractarios a la Fludarabina respondieron 13 (29%). Un caso entró en RC y se produjeron 12 RP. En el 26,9% de los pacientes se produjeron infecciones grado 3-4.

Con un esquema de Campath-1H idéntico al anterior, KR Rai ha publicado los resultados del tratamiento de 24 pacientes de LLC tratados en 6 centros de EE.UU. (35). Utilizan profilaxis antibiótica de forma opcional. No obtuvieron remisiones completas y en 8 pacientes (33%) obtuvieron RP en un tiempo medio de 3,9 meses. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con Fludarabina y de 13 pacientes refractarios a la misma, respondieron 3. La respuesta fue menor a nivel ganglionar y sobretodo cuando las adenopatías eran mayores de 5 cm. Desapareció la linfocitosis de sangre periférica en el 75% de los pacientes, la esplenomegalia en el 38 % y la infiltración de médula ósea en el 37%.

Ocurrieron infecciones mayores en 10 pacientes y dos presentaron neumonía por *Neumocistis*, por lo que consideran obligatorio el tratamiento profiláctico.

En la discusión, sugieren la posible utilidad del Campath-1H como método de *purga in vivo* para la recogida de células progenitoras de sangre periférica.

Recientemente se han publicado los resultados del tratamiento con Campath-1H en pacientes de LLC sin tratamiento previo (36). Se incluyen 41 pacientes de una mediana de edad de 66 años y la pauta de tratamiento es la misma del trabajo de Keating (26), pero por vía subcutánea. Realizan profilaxis con Valaciclovir, Fluconazol y Septrim. La tasa global de respuesta fue del 87%, 29% de RC. La tasa de RC en médula ósea fue del 45%. Sólo consiguen RC en ganglios cuando las adenopatías son menores de 2 cm. En contraste con la vía endovenosa no tienen problemas de urticaria, vómitos o hipotensión. La mediana de tiempo hasta el

fallo terapéutico no se ha alcanzado en el momento de la publicación , siendo superior a 18 meses. En el 10% de los pacientes se produjo reactivación del CMV por PCR con aparición de fiebre sin neumonitis y con respuesta al ganciclovir. En un paciente alérgico al Septrim se produjo una neumonía por Neumocistis.

El Bendamustine es otro de los citostáticos con resultados prometedores aunque por el momento con una experiencia limitada. En una serie de 23 pacientes con LLC recidivada o refractaria con una mediana de edad de 69 años, tratados con Bendamustine a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>, dos días al mes, se obtuvo una tasa global del 67% de respuesta con un 29% de RC. La toxicidad fue tolerable y la mediana de tiempo hasta el fallo terapéutico fue de 6 meses. De 10 pacientes que habían sido tratados previamente con Fludarabina, 2 respondieron parcialmente (37).

Robak en su completa revisión comenta que quizá las combinaciones más prometedoras sean las de Campath-1H o Rituximab con análogos de las purinas (13).

## **Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la LLC**

### **Autotrasplante**

No existe estudio aleatorizado alguno para valorar la eficacia del autotrasplante en el tratamiento de la LLC. Dreger en su revisión (38) selecciona 4 estudios por el tamaño de la series los cuales se recogen en la tabla 4.

De los 4 estudios 2 son retrospectivos y dos son prospectivos. La mortalidad tóxica oscila entre un 5-10% y en ninguno de ellos se produce "*plateau*". Resulta por tanto evidente que a pesar de la intensificación del tratamiento no es posible la erradicación de la enfermedad. La ausencia de estudios aleatorizados impide también demostrar un efecto beneficioso del autotrasplante en cuanto a la supervivencia de los pacientes. En este sentido, Dreger cita dos estudios en marcha que pueden aclarar este aspecto. Dicho autor cita como interesantes los resultados obtenidos por el Instituto Dana Farber con acondicionamiento con Genoxal e Irradiación Corporal Total y *purga con anti B* (38).

Referencia	EBMT (39)	Proyecto (40,41) Internacional	Kiel (42)	GCLLSG (38)
Tipo de estudio	Registro retrospectivo	Registro retrospectivo	Registro prospectivo	Registro prospectivo
Número	370	124	77	105
Mortalidad tóxica	10%	6% (3 m)	4%	5%
SLE 2 años	--	69%	87%	--
SLE 4 años	--	37%	69%	--
S 2 años	82%	83%	94%	88%*
S 4 años	69%	65%	94%	--
"plateau"	no	no	no	no

Tabla 4. Autotrasplante en LLLC. S) supervivencia, SLE) supervivencia libre de evento, \*) análisis de supervivencia por intención de tratamiento.

En cuanto a la fuente de progenitores hematopoyéticos, se recomienda la utilización de células progenitoras de sangre periférica (cpSP). No está demostrada la eficacia de la *purga* y por otro lado, todas las técnicas existentes dejan enfermedad residual (38,43). La "purga" puede realizarse tanto *in vitro* como *in vivo*. En el primer caso, se utilizan en el laboratorio anticuerpos o citostáticos para la eliminación de las células tumorales con enriquecimiento o no de CD34 de las cpSP, y en el segundo, se administra al paciente Campath-1H o Rituximab antes de realizar las aféresis de cpSP. En general, se recomienda la realización de algún tipo de *purga* pues las mayores posibilidades de recaída se dan cuando la detección de enfermedad residual por PCR es positiva antes y después de la realización del autotrasplante (38,43).

K. Van Besien (43) cita el trabajo de Michellet donde refiere que la administración de más de 6 ciclos de Fludarabina y/o un intervalo menor de dos meses desde la última dosis de la misma, disminuye el rendimiento de las aféresis de cpSP. Dregger recomienda un intervalo mayor de 3 meses desde la última dosis de Fludarabina y las aféresis (38).

En cuanto al tratamiento de acondicionamiento, no se conoce el tratamiento más adecuado. El más utilizado es el Genoxal y la Irradiación Corporal Total (38,43).

Una cuestión importante es conocer qué pacientes se pueden beneficiar de la realización de un autotrasplante de cpSP. En este sentido, Dreger y Monserrat tras analizar los factores pronósticos en los cuatro estudios seleccionados, concluyen que los factores biológicos como la sensibilidad de la enfermedad al tratamiento (situación de RC en el momento del autotrasplante), el conteo linfocitario y las alteraciones citogenéticas, son los más importantes. Las variables pronósti-

cas en relación con la evolución de la enfermedad como el estadio clínico o el tratamiento recibido, son menos importantes (38).

### Trasplante alogénico

Recientemente, el Fred Hutchinson Center ha publicado su experiencia con el trasplante alogénico relacionado en la LLC (44). Entre 1980 y 1999 realizaron 25 trasplantes de una media de edad de 46 años. En 7 pacientes utilizaron de acondicionamiento Busulfan/Genoxal y en 18 Genoxal e Irradiación Corporal Total. La mortalidad hasta el día +100 fue del 57% con Busulfan/Genoxal y del 17% con Genoxal e Irradiación Corporal Total. Los pacientes acondicionados con Busulfán/Genoxal eran los pacientes más antiguos con menos medidas de soporte y muchos fallecieron de Enfermedad Venoclusiva Hepática (EVOH). La supervivencia a los 5 años fue del 32%.

Las series más amplias de pacientes corresponden a registros. La tabla 5, tomada de la revisión de Dreger y Monserrat incluye, tres series de registros y una serie de un centro (38).

Referencia	EBMT (45)	Proyecto (46) Internacional	Donante no relacionado (47)	Omaha (48)
Tipo de estudio	Registro retrospectivo	Registro retrospectivo	Registro retrospectivo	Unicentro retrospectivo
Número	134	46	38	23
Mortalidad tóxica	40%	31%	39%	30%
Supervivencia	54% (3 años)	56% (5 años)	51% (2 años)	62% (4 años)
"plateau"	SI	SI	Escaso seguimiento	SI

Tabla 5.- Trasplante alogénico en LLC.

A pesar de que la mediana de edad de los pacientes es de unos 45 años, la mortalidad relacionada con el procedimiento es elevada, oscilando entre el 30 y el 40%. Debido a esta elevada mortalidad tóxica, la supervivencia durante los primeros años es peor que con el autotrasplante, sin embargo, después se produce un *plateau* por lo que es posible la "curación" de algunos pacientes. Además el trasplante alogénico produce respuestas en pacientes refractarios a la quimioterapia, hecho que no sucede con el autotrasplante (38). La fuente de progenitores que se recomienda actualmente son cpsp (38).

Dada la elevada mortalidad tóxica con los acondicionamientos clásicos, actualmente se recomiendan los acondicionamientos no mieloablativos con dosis reducidas de quimioterapia (38).

La indicación del trasplante alogénico quedaría reservada a aquellos pacientes en recaída tras un autotrasplante o bien a los que presenten refractariedad a la quimioterapia y/o factores biológicos de claro mal pronóstico (38).

En definitiva, el autotrasplante estaría indicado en pacientes con enfermedad precoz sensible a la quimioterapia mientras que el trasplante alogénico lo indicaríamos en pacientes con enfermedad avanzada y datos biológicos de mal pronóstico (38).

## **Conclusiones**

1. Existen nuevos factores pronósticos, ligados a la biología de la LLC, como son la expresión de CD38, las mutaciones IgVh y las alteraciones citogenéticas, que nos permiten conocer la evolución del paciente en el momento del diagnóstico.
2. No existe correlación entre el tratamiento utilizado y la aparición de una AHAI.
3. La AHAI resistente a los esteroides puede beneficiarse de un tratamiento con Rituximab, Genoxal y dexametasona.
4. En el momento actual se sigue manteniendo el criterio de tratar únicamente la LLC activa.
5. El leukeran es posiblemente más eficaz a dosis elevadas.
6. El COP y el CHOP no son superiores al Leukeran.
7. Los análogos de las purinas y fundamentalmente la Fludarabina, son superiores al Leukeran en cuanto a la tasa de respuestas y la intensidad de las mismas, no así en cuanto a la supervivencia de los pacientes.
8. La frecuencia de infecciones es mayor con los análogos de las purinas que con el Leukeran.
9. La adición de esteroides no mejora los resultados de los análogos de las purinas.
10. No hay evidencias de que la combinación de Fludarabina con otros citotáticos mejore los resultados de la misma, aunque de las combinaciones utilizadas, la del Genoxal y la Fludarabina es la más prometedora.
11. Los pacientes refractarios o en recaída tras el Leukeran deben de tratarse con Fludarabina.
12. Los pacientes refractarios al tratamiento con Fludarabina o en recaída precoz en menos de 6 meses, son susceptibles de tratamiento con Campath-1H, sobretodo si no presentan adenopatías mayores de 5 cms de diámetro.

13. El tratamiento con Campath-1H debe de hacerse siempre con profilaxis con valaciclovir o aciclovir, septrim y fluconazol. Se deben hacer antigenemias semanales de CMV y tratamiento anticipatorio con Ganciclovir.
14. Para la realización de aféresis para un autotrasplante de cpsp se recomienda un intervalo de tres meses desde la última dosis de Fludarabina.
15. El autotrasplante debe de plantearse en situaciones de enfermedad sensible y en pacientes poco evolucionados. El acondicionamiento habitual es la irradiación corporal total con Genoxal y se recomienda la realización de algún tipo de purga.
16. En el trasplante alogénico se recomienda un acondicionamiento no mioablativo. Estaría indicado en recaídas tras el ATMO y/o en pacientes con datos biológicos de muy mal pronóstico. En cualquier caso, es el único tratamiento curativo.

## 2. PROTOCOLO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

### Exploraciones complementarias a realizar ante la sospecha de una LLC

- Hemograma completo con morfología linfocitaria.
- Realización de una bioquímica general y de un enzimograma hepático.
- Citometría de flujo con estudio de marcadores inmunológicos de sangre periférica incluyendo: CD19, CD20, CD23, CD5 y CD38.
- Dosificación de Beta-2-microglobulina y de LDH.
- Radiografía de Tórax y TAC cervical, torácico, abdominal y pélvico.
- Mielograma con biopsia ósea y estudio citogenético (FISH).

### Criterios diagnósticos de una LLC

Para realizar el diagnóstico se tendrán que cumplir unos criterios tanto en sangre periférica como en médula ósea.

En **sangre periférica** deberá existir una linfocitosis, por linfocitos maduros, superior a  $5.000/\text{mm}^3$ . La tasa de prolinfocitos será inferior al 55% y/o  $15.000/\text{mm}^3$ . La población linfoide expresa los marcadores CD19, CD20, CD23 y CD5, y cadenas ligeras kappa o lambda e inmunoglobulinas de superficie de baja densidad. Nos plantearemos el diagnóstico diferencial con la LLC T, la leucemia prolinfocítica crónica, la leucemia de células peludas y sus variantes, la leucemia de linfocitos granulares, el Síndrome de Sezary, la leucemia/linfoma T del adulto, los linfomas leucemizados y especialmente el linfoma del manto.

En **médula ósea** deberá existir una linfocitosis superior al 30% y en la biopsia ósea veremos el tipo de infiltración difusa o intersticial o parcheada.

### Estadíaje clínico

#### Clasificación de Rai

Grupo de bajo riesgo.

Estadío 0. Linfocitosis en sangre periférica y médula ósea

Grupo de riesgo intermedio.

Estadío I. Linfocitosis y adenopatías

Estadío II. Linfocitosis con esplenomegalia y/o hepatomegalia

Grupo de alto riesgo.

Estadío III. Linfocitosis con anemia ( $\text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$ )

Estadío IV. Linfocitosis con trombopenia ( $\text{Plaquetas} < 100.000/\text{mm}^3$ )



### **Clasificación de Binet**

Para el estadiaje se contabilizan las siguientes áreas de afectación: cabeza y cuello incluyendo el anillo de Waldeyer, axilas, ingles, hepatomegalia y esplenomegalia. Cada región u órgano se considera un área afecta independientemente del número de adenopatías y de que la afectación sea unilateral o bilateral.

Estadio A. Hb >10g/dl y plaquetas >100.000/mm<sup>3</sup> y menos de tres áreas afectas.

Estadio B. Hb >10g/dl y plaquetas >100.000/mm<sup>3</sup> y tres o más áreas afectas.

Estadio C. Hb <10g/dl y/o plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup>.

### **LLC quiescente**

Pacientes en estadio 0/A con un patrón infiltrativo de médula ósea parcheado/nodular o intersticial con una tasa de Hb superior a 13 gr/dl con menos de 30.000 linfocitos /mm<sup>3</sup> y con un tiempo de doblaje linfocitario superior a los 12 meses.

### **Factores pronósticos**

#### **Pronóstico favorable**

Delección 13q aislada.

#### **Pronóstico desfavorable**

Delección 11q

Delección 17p.

Expresión de CD38 en mas del 30% de las células CD19/CD5.

### **Indicaciones de tratamiento**

#### **Pacientes mayores de 65 años**

Realizaremos tratamiento quimioterápico ante la presencia de enfermedad activa para lo cual es necesario que se cumpla uno de los siguientes criterios:

a. Signos constitucionales de enfermedad activa con presencia de uno o más de los siguientes signos o síntomas:

- Pérdida de más del 10% del peso corporal en los seis meses previos.
- Astenia intensa con ECOG de 2 o superior.
- Fiebre o sudoración nocturna.

- b. Evidencia de fallo medular progresivo con anemización y/o trombopenización.
- c. Anemia y/o trombopenia autoinmunes que no responden a los esteroides.
- d. Esplenomegalia progresiva o masiva (más de 6 cms por debajo del rebor de costal).
- e. Linfocitosis progresiva con un aumento en el 50% o más en 2 meses o un tiempo de doblaje inferior a 6 meses.

#### **Pacientes menores de 65 años**

- a. Pacientes con enfermedad activa definida por alguno de los criterios anteriores.
- b. Pacientes en estadio B/C de Binet o III/IV de Rai.
- c. Pacientes con delección 11q ó 17p, siempre que no cumplan criterios de LLC quiescente.
- d. Pacientes cuya población leucémica exprese más del 30% de elementos CD38 positivos siempre que no se trate de una LLC quiescente.

#### **Definiciones de respuesta al tratamiento**

##### **Remisión completa**

Se deben de cumplir los siguientes criterios por un período de al menos dos meses:

- a. Ausencia de adenopatías y de visceromegalias en la exploración física y en el estudio radiológico.
- b. Ausencia de síntomas constitucionales.
- c. Hemograma normal con: Hb >11gr/dl, Granulocitos >1500/mm<sup>3</sup> y plaquetas >100.000/mm<sup>3</sup>.
- d. Mielograma y biopsia ósea normales. Conviene realizar esta técnicas a los dos meses de haberse cumplido los criterios de los apartados anteriores.

Cuando se cumplen todos los criterios de RC pero persisten nódulos linfoides en la biopsia ósea se considerará RC nodular.

### **Remisión parcial**

Para establecer dicha respuesta se deben de cumplir los tres primeros criterios señalados a continuación y al menos uno de los restantes.

- a. Reducción, en al menos un 50%, de la linfocitosis pretratamiento.
- b. Reducción, en al menos un 50%, del tamaño de las adenopatías.
- c. Reducción, en al menos un 50%, del tamaño de las visceromegalias.
- d. Tasa de granulocitos superior a  $1500/\text{mm}^3$  o incremento postratamiento superior al 50%.
- e. Cifra de plaquetas mayor de  $100.000/\text{mm}^3$  o incremento postratamiento superior al 50%.
- f. Tasa de Hb mayor de 11 gr/dl o incremento postratamiento superior al 50%.

### **Definiciones de progresión/recaída**

Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- a. Aparición de nuevas adenopatías o aumento del tamaño, en al menos un 50%, de dos adenopatías, comprobado en dos exploraciones consecutivas con un intervalo de 15 días.
- b. Aparición de hepatomegalia y/o esplenomegalia o bien aumento en al menos un 50%.
- c. Aumento, en al menos un 50%, en la cifra absoluta de linfocitos.
- d. Transformación a un Síndrome de Richter o a una Leucemia Prolinfocítica.
- f. Descenso en al menos 2gr/dl en la tasa de Hb o de al menos un 50% en la cifra de plaquetas.

## **Pautas de quimioterapia a utilizar**

### **Pacientes mayores de 65 años**

- a. Leukeran 0,7 mg/kg administrado en cuatro días cada tres semanas.
- b. Si respuesta o estabilización, suspenderemos la quimioterapia.
- c. Si la enfermedad progresa a pesar del Leukeran o bien tras responder al mismo se produce una recaída/progresión durante el año posterior a la consecución de la respuesta, administraremos: Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 28 días. Si tras 2 ciclos no se ha iniciado la respuesta o tras tres ciclos persiste linfocitosis superior a 5000/mm<sup>3</sup> administraremos tres ciclos de Fludarabina 25mg/m<sup>2</sup>/día los días 1, 2 y 3. Genoxal 200mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1, 2 y 3 y Mitoxantrone 6mg/m<sup>2</sup> el día 1. Realizaremos profilaxis con Septrim 2 días a la semana.

Si la duración de la respuesta tras el Leukeran es superior a 1 año y se produce recaída/progresión repetiremos la pauta del apartado a.

- d. Si no se produce respuesta a la Fludarabina o la duración de la misma es inferior a 6 meses nos plantearemos el tratamiento con Campath-1H según el siguiente esquema:

### **Premedicación y profilaxis de infecciones**

1. Administraremos paracetamol 1 gr oral y 1 amp. de Polaramine ev 30 minutos antes de cada dosis de Alemtuzumab.
2. Realizaremos profilaxis con valaciclovir 500 mg dos veces al día, Fluconazol 50 mg al día y cotrimoxazol dos veces al día, tres días a la semana. Todo ello hasta dos meses después de finalizado el tratamiento.
3. Durante el mismo tiempo realizaremos antigenemias semanales de CMV y administraremos tratamiento anticipatorio con Ganciclovir.

### **Administración de Alemtuzumab**

El primer día administraremos 3 mg de Alemtuzumab sc en el muslo. Si la tolerancia es buena, la mayoría de los pacientes presentan eritema, dolorimiento y prurito, el día 3 se administran 10 mg y 30 mg (2 inyecciones de 1,5 ml en dos lugares diferentes) el día 5 continuándose después con la pauta de 30 mg tres veces por semana durante un tiempo máximo de 18 semanas. Si las reacciones son importantes no

se realiza el incremento de dosis repitiendo la misma dosis, de forma que la dosis de 30 mg se consigue en 1 ó 2 semanas.

- e. Si la duración de la respuesta a la Fludarabina es superior a 6 meses administraremos la pauta de Fludarabina, Genoxal y Mitoxantrone, tal como se señala en el apartado C.

#### **Pacientes menores de 65 años**

- a. Iniciaremos el tratamiento con Fludarabina como en el apartado C.
- b. Si tras los seis ciclos de Fludarabina o FMC el paciente no está en RC administraremos Campath-1H como en el apartado D.
- c. Si tras el tratamiento con Fludarabina y/o Campath-1H el paciente está en RC nos plantearemos un ATMO con células progenitoras de sangre periférica, acondicionado con Genoxal e Irradiación Corporal Total. En el caso de que el paciente no haya recibido Campath-1H realizaremos previamente una purga *in vivo* administrándole Campath-1H según el esquema del apartado D durante 4 semanas.
- e. Si tras el tratamiento con Campath-1H el paciente está en RP o bien tiene citogenética desfavorable y aumento de CD38 y un hermano HLA compatible, nos plantearemos un TMO no mieloablativo.

### 3. BIBLIOGRAFÍA

1. B D Cheson, J M Bennet et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Blood* 1996; 87: 4990-4997.
2. M J Keating. Chronic Lymphocytic Leukemia in the next decade: where do we go from here? *Sem. In Haemat.* 1998; 35 nº3 suppl 3: 27-33.
3. E. Monserrat. Leucemia Linfática crónica: Presente y Futuro. *Hematológica* 2001; 86 supl.1: 79-85.
4. S. Stilgenbauer, L Bullinger et al Review. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and VH mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002; 19: 993-1007.
5. D G Oscier, A C Gardiner et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss of the p53 are independent prognostic factors. *Blood* 2002; 100: 1177-1184.
6. Sh Ibrahim, M Keating et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 181-186.
7. T S Hamblin, JA Orchard et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002; 99: 1023-29.
8. P Chevalier, D Peuther et al. CD38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Brit. J. Haemat.* 2002; 116: 142-150.
9. J Dürig, M Naschar et al CD38 expression is an important prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 30-35.
10. F R Mauro, R Foa et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: Clinical, therapeutic and prognostic features. *Blood* 2000; 95: 2786-2792.
11. K R Rai, B L Peterson et al. Fludarabine compared with Chlorambucyl as Primary therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *NEJM* 2000; 343: 1750-1757.
12. N Gupta, S Kavuru et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 2092-2095.
13. T Robak and M Kasznicki et al. Review. Alkylating agents and nucleoside analogues in the treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 1015-27.

14. B. Jaksic, R Kusec et al. High dose chlorambucyl versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. International Society of Chemo-immunotherapy, Vienna. Cancer 1997; 79: 2107-2114.
15. G P Summerfield, P R A Taylor et al. High-dose chlorambucyl for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and low grade non-hodgkin's lymphoma. Brit J. Hemat. 2002; 116: 781-786.
16. V A Morrison, K R Rai et al. Impact of therapy with Chlorambucyl, Fludarabine or Fludarabine plus Chlorambucyl on Infections in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Intergroup Study Cancer and leukemia Group B 9011. J. of Clin. Oncol. 2001; 19: 3611-3621.
17. M Leporrie, S Chevret et al. Randomized comparison of Fludarabine, CAP and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood 2001; 98: 2319-2325.
18. B D Cheson. Therapy for Previously untreated chronic lymphocytic leukemia. A Reevaluation. Semin. In Hematol. 1998; 35 n° 3 suppl 3: 14-21.
19. T Robak, J Z Blonski et al. Cladribine with prednisone versus clorambucyl as first line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized multicenter trial. Blood 200; 96: 2723-2729.
20. M J Keating, S. O'Brien et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as Initial Therapy. Blood 1998; 92: 1165-1171.
21. M A Boogaerts, A. Van Hoof et al. Activity of oral fudarabine phosphate in previously treated Chronic Lymphocytic Leukemia. J. Of Clin. Oncol. 2001; 19: 4252-4258.
22. K Karlsson, M Strömberg et al. Oral Cladribine for B-cell chronic lymphocytic leukemia: report of a phase II trial with a 3-d, 3-weekly schedule in untreated and pretreated patients, and a long-term follow-up of 126 previously untreated patients. Brit. J. Haemat. 2002; 116: 538-548.
23. M Hallek, B Schmitt et al. Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL), results of a phase II study of the German CLL Study Group. Brit. J Hemat. 2001; 114: 342-348.
24. S O'Brien. Clinical challenges in Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin. In Hemat. 1998; 35 n° 3 suppl 3: 22-26.
25. S M O'brien, H M Kantarjian et al. Results of the Fludarabine and Cyclophosphamide Combination Regimen in Chronic Lymphocytic Leukemia. J of Clin. Oncol. 2001; 19: 1414-1420.

26. T Robak, J C Blonski et al. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 1510-1516.
27. M A Weiss, M. Glenn et al. Consolidation therapy with high-dose cyclophosphamide improves the quality of response in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as induction therapy. *Leukemia* 2000; 14: 1577-1582.
28. A Teffery, C Y Li et al. A phase II study of sequential combination chemotherapy with cyclophosphamide, prednisone and 2-chlorodeoxyadenosine in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 1171-1175.
29. E Robertson, S O'Brien Fludarabine plus doxorubicin in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1995; 9: 943-945.
30. B Kennedy, A Rawstrom et al. Campath 1-H and Fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99: 2245-2247.
31. J C Byrd, JK Waselenko et al. Novel therapies for chronic lymphocytic leukemia in the 21st century. *Semin. In Oncol.* 2000; 27: 587-597.
32. J C Byrd, T Murphy et al. Rituximab using a Thrice weekly dosing Schedule in B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia and small Lymphocytic Lymphoma. Demonstrates Clinical Activity and acceptable toxicity. *J of Clin. Oncol.* 2001; 19: 2153-2164.
33. V. Winkler, M. Jensen et al. Cytokine-Release Syndrome in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia and High Lymphocyte Counts after treatment with an anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab, IDEC-C2B8) *Blood* 1999; 94: 2217-2224.



