

## Artículo de revisión

## Primer consenso en leucemia linfocítica crónica de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología: epidemiología, diagnóstico y tratamiento

Raúl Cano Castellanos,<sup>1</sup> Martha Alvarado Ibarra,<sup>2</sup> Emma Álvarez Pantoja,<sup>3</sup> Severiano Baltazar Arellano,<sup>4</sup> Jesús Elías Castellanos Galán,<sup>5</sup> Manuel Héctor Castillo Rivera,<sup>6</sup> Guillermo Díaz Vargas,<sup>7</sup> Roberto Hernández Pérez,<sup>4</sup> Juan Manuel Hernández,<sup>8</sup> José Mario Hernández,<sup>9</sup> Gregorio Ignacio Ibarra,<sup>10</sup> Juan Julio Kassack Ipiña,<sup>10</sup> Luis Martín Loarca Piña,<sup>11</sup> Sergio Loera Fregoso,<sup>12</sup> Abel Lomelí Guerrero,<sup>13</sup> Homero López Narváez,<sup>14</sup> Elva María May Magaña,<sup>15</sup> José Antonio Montante,<sup>5</sup> José Eduardo Murillo,<sup>16</sup> Kevin Nacho Vargas,<sup>3</sup> Roberto Ovilla Martínez,<sup>17</sup> Oscar Pérez Ramírez,<sup>18</sup> Guillermo J Ruiz Argüelles,<sup>19</sup> Etta Rozen Füller,<sup>11</sup> Mario Silva Moreno,<sup>20</sup> Salvador Silva López,<sup>21</sup> Hugo Zurita Martínez,<sup>22</sup> Luz del Carmen Tarín Arzaga,<sup>23</sup> David Gómez Almaguer<sup>23</sup>

### RESUMEN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia crónica menos frecuente en México. En consideración a los avances recientes, a una mejor clasificación pronóstica y a la introducción de nuevas modalidades terapéuticas, la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología organizó el primer consenso mexicano en leucemia linfocítica crónica. Este consenso se llevó a cabo en Cancún, Quintana Roo, México, en Septiembre del 2007. Los objetivos de esta reunión fueron actualizar y compartir los conocimientos de la enfermedad entre los especialistas mexicanos, con el fin de mejorar el diagnóstico y el pronóstico de la LLC en México. En el artículo se discute los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la LLC.

Palabras Clave: Leucemia Linfocítica Crónica

### ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the less frequent chronic leukemia in Mexico. Considering recent advances in better prognostic classification and the introduction of new treatments, the *Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología* organized the first Mexican consensus on CLL. The meeting was held in Cancun, México in September 2007. The aim of this meeting was to update and share the knowledge of the disease that Mexican specialists have, and improve diagnosis and treatment of CLL in our country. There is a need for registering these patients in a national database where samples are sent to. In this paper the clinical, therapeutic and diagnostic procedures of CLL are discussed.

**Key words:** Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).

La leucemia linfocítica crónica es un síndrome linfoproliferativo crónico clasificado recientemente por la OMS en el grupo de neoplasias de células B periféricas. En septiembre de 2007, la Agrupación

Mexicana para el Estudio de la Hematología, AC (AMEH, AC), que congrega a todos los hematólogos del país, organizó en Cancún, Quintana Roo, el primer consenso mexicano en leucemia linfocítica crónica. En él se trataron aspectos

<sup>1</sup> Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH).

<sup>2</sup> CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, DF.

<sup>3</sup> HDE-CMN Siglo XXI, IMSS, DF.

<sup>4</sup> UMAE 25, IMSS, Monterrey, NL.

<sup>5</sup> HGR núm.1 Gabriel Mancera, IMSS, DF.

<sup>6</sup> HDE-CMN Noroeste, Cd. Obregón, Sonora.

<sup>7</sup> INCAN, DF.

<sup>8</sup> Hospital General SSA, León, Guanajuato.

<sup>9</sup> HGR núm. 1, IMSS, Querétaro.

<sup>10</sup> Hospital General de México, SS, DF.

<sup>11</sup> Hospital Ángeles de Querétaro.

<sup>12</sup> Durango, Durango.

<sup>13</sup> Hospital General de Occidente SSJ, Zapopan, Jalisco.

<sup>14</sup> Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

<sup>15</sup> Mérida, Yucatán.

<sup>16</sup> Hospital General SSA, Querétaro.

<sup>17</sup> Hospital Ángeles de las Lomas, Estado de México.

<sup>18</sup> Hospital Central Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí.

<sup>19</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Puebla.

<sup>20</sup> Hospital de Especialidades del IMSS en León, Guanajuato.

<sup>21</sup> Hospital 1º de Octubre, ISSSTE, DF.

<sup>22</sup> Villahermosa, Tabasco.

<sup>23</sup> Hospital Universitario UANL, Monterrey, NL.

Este artículo debe citarse como: Cano R, Alvarado M, Álvarez E, Baltazar S. Primer consenso en leucemia linfocítica crónica de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Medicina Universitaria* 2008;10(40):159-67.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx), [www.meduconuanl.com.mx](http://www.meduconuanl.com.mx)

epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad.

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA**

La leucemia linfocítica crónica es una neoplasia de células B con características epidemiológicas únicas. Mientras que en Europa Occidental, Estados Unidos y Canadá se considera como la leucemia más frecuente, ya que representa 30 a 40% de todas las leucemias, en los países asiáticos es muy rara.<sup>1</sup> En Latinoamérica, la incidencia no parece alcanzar los índices de Europa Occidental y Asia, quizá debido al mestizaje intenso de esta región. Sólo se encontraron cuatro informes en la bibliografía que dan cuenta de la incidencia estimada de este padecimiento en América Latina, tres de ellos son de México. El primer estudio es del año 1982, sobre la experiencia de un solo centro en el país durante 35 años, periodo durante el cual se diagnosticaron únicamente 49 casos, con una edad media de presentación de 63.5 años.<sup>2</sup> En otro estudio, que incluyó 1,968 pacientes adultos con leucemia, sólo 6.6% de los casos correspondió al tipo linfocítico crónico, cifra que es significativamente menor a la tasa de incidencia en caucásicos reportada en la bibliografía.<sup>3</sup> Un tercer estudio, realizado en 1999, demostró que éste es un padecimiento poco común en mestizos mexicanos.<sup>4</sup> Todo lo anterior parece indicar que entre los tipos de leucemia crónica, la linfocítica es la menos frecuente en la población mexicana. Otro estudio latinoamericano reciente, esta vez llevado a cabo en Chile por parte de Cabrera y colaboradores, confirmó que la incidencia de esta enfermedad es menor entre asiáticos, nativos y mestizos americanos, que en Europa Occidental,<sup>5</sup> aunque se desconoce la causa.

La mediana de edad de presentación oscila entre los 64 y los 70 años, y es muy rara en los menores de 30. En los pacientes que tienen menos de 55 años, este padecimiento tiene características particulares. Mauro y colaboradores informaron que de 1,011 pacientes italianos, sólo 20% tenía menos de 55 años, y de este subgrupo, 40% estaba en riesgo alto y 60% tenía enfermedad indolente. El análisis de esta cohorte de pacientes italianos también mostró que los jóvenes mueren más a causa del avance del padecimiento, incluida la transformación a síndrome de Richter, en tanto que los mayores de 55 años fallecen más por causas no vinculadas con la leucemia.<sup>6</sup>

Una de sus variantes, la leucemia linfocítica crónica de células T, ha sido reclasificada recientemente por los expertos de la OMS como leucemia prolinfocítica de células T, debido a su curso clínico desfavorable, independientemente de sus características morfológicas.<sup>7</sup> De manera interesante, un estudio japonés sugiere que aunque es muy rara en ese país, la proporción de casos es mayor que en la población occidental.<sup>8</sup> En Europa y Estados Unidos la incidencia de leucemia prolinfocítica de células B (LPL-B) representa 10% de los casos de leucemia linfocítica crónica; en México y Latinoamérica se desconoce su incidencia, así como la del síndrome de Richter y de la leucemia linfocítica de células T (LLC-T).<sup>9</sup>

## **DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN**

El cuadro clínico es muy variable. En 70 a 80% de los pacientes son asintomáticos, y la enfermedad se identifica mediante citometría hemática. Cuando se manifiestan, los síntomas son ambiguos e incluyen: debilidad, febrícula y diaforesis. En las etapas avanzadas se observa adenomegalia, síndrome anémico y esplenomegalia. La citometría hemática debe mostrar más de  $5 \times 10^9/L$  de linfocitos de aspecto maduro.<sup>10</sup> Las cifras de hemoglobina pueden ser normales, altas o bajas. Lo mismo sucede con la cuenta plaquetaria. El ultrasonido de abdomen es un estudio útil para medir el tamaño del bazo y del hígado, y la tomografía de abdomen podría recomendarse en situaciones especiales. Otros estudios que deben llevarse a cabo son: lactato deshidrogenasa, beta 2 microglobulina, electroforesis de proteínas, inmunoglobulinas, prueba de la antiglobulina humana (Coombs directo) y telerradiografía de tórax. El aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso se indican en casos dudosos o si existe citopenia, situación en la que se debe diferenciar un origen autoinmunitario de uno infiltrativo. En la actualidad se considera necesario realizar inmunofenotipo en todas las leucemias linfocíticas crónicas, ya que la definición inmunológica de este padecimiento incluye la presencia de los marcadores CD5 y CD23. La citometría de flujo resulta, por ende, una herramienta indispensable para establecer el diagnóstico diferencial con los síndromes linfoproliferativos.<sup>10</sup> En el cuadro 1 se muestran las características inmunofenotípicas de las neoplasias de células B.<sup>10-12</sup>

**Cuadro 1.** Características inmunofenotípicas de las neoplasias de células B\*

Enfermedad	slg	CD5	CD10	CD11c	CD20	CD22	CD23	CD25
LLC	±	++	-	±	±	±	++	±
LPL-B	++	+	-	±	±	+	±	-
LCP	+	±	-	++	+	+	±	+
LCM	+	++	-	-	+	+	-	-
LEZM	+	±	±	+	+	±	±	-
LF	+	-	+	-	++	+	±	-

LLC: leucemia linfocítica crónica; LPL-B: leucemia prolinfocítica de células B\*; LCP: leucemia de células peludas; LCM: linfoma de células de manto; LEZM: linfoma de zona marginal esplénica; LF: linfoma folicular.

+: característica presente; -: característica ausente; ±: característica presente en un subgrupo de pacientes.

## CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Tanto la clasificación de Rai (1975) como la propuesta por Binet (1981) son el estándar europeo para el pronóstico de leucemia linfocítica crónica. En Estados Unidos, México y el resto del continente americano, la más utilizada es la de Rai y colaboradores (cuadro 2).<sup>13,14</sup>

En el cuadro 3 se muestra la clasificación de Binet.<sup>15,16</sup>

Ambas permanecen vigentes, y este grupo de consenso recomienda aplicarlas a todos los pacientes con diagnóstico reciente de leucemia linfocítica crónica en México.

### Factores para establecer el pronóstico

Los pacientes con enfermedad incipiente, o en estadio 0-I de Rai, pueden tener una expectativa de vida de más de 10 años aunque no reciban tratamiento; sin embargo, algunos pueden tener factores concomitantes que obliguen a utilizar medidas

**Cuadro 2.** Clasificación de Rai

Estadio de Rai	Rai modificado (1985)	Características	Mediana de supervivencia desde el diagnóstico (meses)
Estadio 0	Bajo riesgo	Sólo linfocitosis (en sangre y médula)	Mayor de 150 meses
Estadio I	Riesgo intermedio	Linfocitos más crecimiento de ganglios	101
Estadio II		Linfocitosis más crecimiento del bazo, del hígado o de ambos, con o sin crecimiento ganglionar	71
Estadio III	Alto riesgo	Linfocitosis más anemia (hemoglobina < 11 g/L), con o sin crecimiento en ganglios, bazo e hígado	19
Estadio IV		Linfocitosis más trombocitopenia (plaquetas < 100 X 10 <sup>9</sup> /L, con o sin anemia o crecimiento en ganglios, bazo e hígado)	19

**Cuadro 3.** Clasificación de Binet

Estadio de Binet	Definición	Mediana de supervivencia (meses)
A	Pacientes con menos de tres áreas linfoides implicadas (cervical, axilar, inguinal y unilateral o bilateral para bazo e hígado), con valores de Hb > 10 g/dL y plaquetas de > 100 x 10 <sup>9</sup> /L	115
B	Al menos tres áreas linfoides implicadas y con Hb > 10 g/dL y plaquetas de > 100 x 10 <sup>9</sup> /L	84
C	Hb < 10 g/dL o plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /L, o ambos, independientemente de las áreas linfoides implicadas	24

terapéuticas para cambiar la historia natural de la enfermedad. Esta situación es aun más importante en los pacientes de riesgo intermedio con factores de mal pronóstico.

En la actualidad, se considera que el estado no mutado del gen de las cadenas pesadas en su región variable (IgVH) es un factor adverso que influye en el pronóstico de los pacientes; sin embargo, este tipo de estudio es complicado y requiere entrenamiento y tecnología que poseen pocos laboratorios clínicos.<sup>15</sup> La proteína asociada a 70-kD zeta, o ZAP-70 (70-kD zeta associated protein),<sup>16</sup> es un marcador pronóstico vinculado con el estado no mutado de las cadenas pesadas de la región variable. Este marcador puede determinarse mediante citometría de flujo y en muestras de sangre periférica o médula ósea; es el indicador más práctico del pronóstico.<sup>17</sup>

También es posible definir la expresión del antígeno CD 38 por citometría de flujo (un marcador menos sensible del estado mutacional de los genes de inmunoglobulina), e incluso se ha sugerido que la evaluación simultánea con la de ZAP-70 mejora su poder pronóstico.<sup>18</sup> La importancia de la citogenética es que es un método útil para identificar alteraciones del cromosoma 13, las cuales pueden sugerir buen pronóstico, al contrario de las del cromosoma 17, que inducen un avance relativamente rápido. Otras anomalías que confieren mal pronóstico son las alteraciones de los cromosomas 11 y 12. Todos estos trastornos genéticos pueden identificarse por medio de un cariotipo y, principalmente, por estudios de fluorescencia *in situ* (FISH) o por reacción en cadena de la polimerasa. En la leucemia linfocítica crónica, las translocaciones recíprocas son raras. Se puede detectar un subgrupo con cariotipo complejo y aberrante, el cual se asocia con el estado no mutado de la región variable de la cadena pesada de Ig y la expresión de CD 38. Aunque los biomarcadores brindan información importante, requieren validación técnica y estandarización antes de su aprobación clínica.

Entre los factores pronósticos actuales, los que se han validado técnicamente y estandarizado son: FISH, el análisis del estado mutacional y los marcadores de proliferación, como la beta 2 microglobulina.<sup>19</sup>

## DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

El esfuerzo de los grupos de trabajo internacionales está enfocado en la monitorización de la enfermedad residual

mínima (ERM) de la leucemia linfocítica crónica, con pruebas de reacción en cadena de la polimerasa y citometría de flujo, que pueden detectar, de manera reproducible, células leucémicas cuando representan al menos 0.01% de los leucocitos. Los avances terapéuticos recientes se traducen en una mayor capacidad para reducir las células de esta enfermedad, especialmente en pacientes con respuesta completa. Debe buscarse de manera inicial la enfermedad residual mínima en la sangre periférica, y si esta prueba resultara negativa, entonces se analizarían las células de la médula ósea. En la actualidad esto es frecuente, ya que anticuerpos monoclonales como alemtuzumab y rituximab reducen preferentemente las células circulantes y, por ello, podrían encontrarse enfermedades residuales mínimas en la médula ósea.<sup>20</sup>

## TRATAMIENTO

En México, los criterios de tratamiento son idénticos a los recomendados por el Panel de expertos internacionales.<sup>21</sup> El enfermo en etapas iniciales de la clasificación Rai (0 a II), sin marcadores de mal pronóstico, puede mantenerse en observación. Por lo general, los pacientes mayores de 70 años, con ECOG de 0, en estadio 0 a II y con factores de mal pronóstico permanecen bajo vigilancia, y cuando la enfermedad avanza inician el tratamiento. Los sujetos en estadios 0 a II, con uno o más factores de mal pronóstico (sobre todo delección 17p), en estadios III a IV, o con enfermedad avanzada deben ser tratados.

La adenopatía y la esplenomegalia voluminosas causan molestia o inquietud en el paciente y constituyen una indicación para iniciar tratamiento. En algunos casos, la observación clínica permite predecir su aparición mediante signos como: pérdida de peso inexplicable, diaforesis profusa y pertinaz, aumento rápido en la cifra de linfocitos, anemia hemolítica o trombocitopenia importantes. En relación con la duplicación de la cifra de linfocitos, inicialmente se había considerado un periodo menor de 12 meses; sin embargo, se ha disminuido a seis.<sup>21,22</sup> El cuadro 4 nos muestra la información más reciente sobre el inicio del tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

## Fármacos para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

### **Clorambucil**

Este agente alquilante, en forma individual o en combinación, fue la base del tratamiento por muchos años. En la

**Cuadro 4.** Indicaciones para iniciar el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

1. Evidencia de insuficiencia de la médula ósea progresiva que se manifiesta por el empeoramiento de la anemia, de la trombocitopenia, o de ambas
2. Esplenomegalia masiva o progresiva (por ejemplo, en el bazo > 6 cm, DRCl)
3. Enfermedad con adenopatía voluminosa (ganglios > 10 cm en el diámetro mayor) o adenopatía e incremento
4. Linfocitosis progresiva con un incremento de más del 50% en un período de dos meses o un tiempo de duplicación de linfocitos de menos de seis meses
5. Anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, o ambas, que responde escasamente al tratamiento con corticoesteroides
6. Tener al menos uno de los siguientes síntomas:
  - pérdida de peso no intencional  $\geq$  10% dentro de los seis meses previos
  - fatiga significativa (ECOG  $\geq$  2 o que el paciente no pueda desarrollar sus actividades habituales)
  - fiebre  $\geq$  38°C por dos semanas sin signos de infección
  - diaforesis nocturna sin indicios de infección

actualidad, se considera que su utilidad es menor a otras opciones terapéuticas como los análogos de las purinas o los anticuerpos monoclonales antilinfocitos, pues sus tasas de remisión completa son menores del 10%, con una alta tendencia a la recurrencia. El clorambucil (de preferencia, y siempre que no haya contraindicación, combinado con prednisona) se administra a ciertos pacientes que no pueden recibir medicamentos por vía intravenosa, o bien, cuando el médico considere que las medidas paliativas de poco riesgo y de menor costo son la mejor opción. La presentación disponible en México es en tabletas de 2 mg. La dosis recomendada es de 0.1 mg/kg/día por cuatro, cinco o siete días cada mes durante seis u ocho ciclos. También puede administrarse a sujetos mayores de 70 años; sin embargo, después de los datos que arrojó un estudio en el que se comparó con la fludarabina, fue sustituido por ésta como tratamiento de primera línea, en especial en los menores de 70 años.<sup>23</sup>

**Fludarabina o fludarabina con ciclofosfamida**

La fludarabina se administra por vía intravenosa en dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, diariamente durante cinco días, y proporciona una tasa de remisión completa de aproximadamente 15%. Si se combina con ciclofosfamida, los resultados varían del 30 al 40% de respuestas completas, y 90% de respuestas completas y parciales. La supervivencia libre de enfermedad es mayor con la

combinación, aunque la tasa de supervivencia global no es significativamente distinta, en parte por la posibilidad de utilizar terapias de rescate en pacientes tratados con monoterapia. Esta combinación es accesible, por lo que puede tomarse como recomendación, considerando el factor costo-beneficio (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/día por vía intravenosa durante tres días, y ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>/día por vía intravenosa por tres días). Este esquema se repite cada cuatro semanas durante seis ciclos. La presencia de citopenias puede obligar a la suspensión temporal o definitiva del tratamiento. Se sugiere la administración de al menos cuatro ciclos. En un estudio controlado, la combinación de fludarabina y ciclofosfamida demostró ser más efectiva que la fludarabina y el clorambucil solos.<sup>24</sup> Una novedad terapéutica es la aparición de fludarabina oral en presentación de 10 mg, que se indica a razón de 40 mg/m<sup>2</sup>, en seis ciclos mensuales, sola o combinada con ciclofosfamida.<sup>25</sup> Un trabajo latinoamericano reciente destaca la efectividad de la fludarabina oral y la ciclofosfamida.<sup>26</sup>

**Fludarabina con ciclofosfamida y rituximab**

Una opción terapéutica más de primera línea es la combinación de fludarabina y rituximab o fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR). El esquema FCR incluye fludarabina en dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, por vía intravenosa diaria durante tres días; rituximab en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, también intravenosa, en el primer día del esquema en cada ciclo, y ciclofosfamida en dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal intravenosa al día por tres días. El rituximab se ha incluido en los esquemas de primera y segunda línea. La respuesta es superior a la observada con fludarabina y ciclofosfamida, tanto en la leucemia linfocítica crónica no tratada, como en la refractaria a un esquema previo o en la recaída.<sup>27,28</sup>

**Alemtuzumab**

El anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 (alemtuzumab) es uno de los agentes más promisorios en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Bezares y colaboradores publicaron un estudio en el que buscaron la dosis óptima para el tratamiento de pacientes refractarios o con recidivas después de recibir tratamiento con fludarabina. En dicho trabajo, la dosis de alemtuzumab se elevó de 10 a 20 mg durante la primera semana de uso; después se administraron 30 mg dos veces por semana, durante dos

semanas (segunda y tercera), y finalmente 30 mg una vez a la semana en las semanas 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 34 y 40. La tasa general de respuesta fue del 93%, que se distribuyó como sigue: respuesta completa, 34%; completa no confirmada, 6%, y parcial, 53%. Dos pacientes (7%) no respondieron a la terapia. El promedio general de supervivencia fue de 10 meses. La enfermedad residual mínima se calculó mediante citometría de flujo en cinco pacientes con respuesta completa; de ellos, tres tenían menos del 0.5% de células CD5/CD19/CD23, uno menos del 5% de células de leucemia linfocítica crónica, y otro menos del 10% de éstas. Según los criterios de toxicidad de la OMS, cinco pacientes sufrieron infección de grado 3-4, mientras que dos padecieron trombocitopenia y granulocitopenia de grado 3. Los autores concluyeron que el alemtuzumab es un régimen menos intenso, pero efectivo y seguro para pacientes resistentes a fludarabina.<sup>29</sup>

Las combinaciones de alemtuzumab y fludarabina, y de fludarabina y ciclofosfamida pueden ser buenas opciones en pacientes jóvenes en alto riesgo, en quienes se busca la remisión molecular o bien, como tratamiento previo al trasplante. La FDA ya había aprobado el alemtuzumab como terapia para la leucemia linfocítica crónica refractaria a fludarabina o en recaída, y en septiembre de 2007 también lo aprobó como tratamiento de primera línea, cuando en un estudio en fase III se demostró que era más efectivo que el clorambucil y que producía una supervivencia libre de progresión más prolongada.<sup>30</sup> En protocolos de estudio no comparativos se ha usado el alemtuzumab subcutáneo como primera línea, y se ha logrado una respuesta completa y parcial en 66% de los casos, sin necesidad de administración intravenosa. La combinación de ciclofosfamida, fludarabina, alemtuzumab y rituximab (CFAR) puede ser un tratamiento adecuado de segunda y tercera líneas.<sup>31</sup>

La efectividad del alemtuzumab radica en que reconoce a las células B y T con alta intensidad de los receptores por célula (aproximadamente 500,000 receptores/célula). Induce respuestas clínicas en 40% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica resistentes a quimioterapia. La tasa de respuesta en sujetos con enfermedad avanzada está correlacionada directamente con el desempeño físico, e inversamente con el tamaño de los ganglios linfáticos. El alemtuzumab es particularmente efectivo en pacientes con mutación p53. Este anticuerpo monoclonal como tratamiento de primera línea demostró una tasa de respuesta global cercana al 80% con remisiones duraderas.

Los datos del estudio fase II que combina fludarabina con alemtuzumab (Flu-Cam) son prometedores. Se requieren con urgencia estudios fase III en los que se compare el alemtuzumab combinado con fludarabina *versus* lo que se considera el tratamiento estándar actual (FC o FCR).<sup>32</sup>

### **Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en pacientes mayores de 55 años**

Los expertos internacionales consideran a este grupo de edad como joven. El enfoque de tratamiento debe ser curativo (intenso), por lo que la combinación de fludarabina con un anticuerpo monoclonal parece una opción adecuada. Después se buscará la erradicación de la enfermedad residual mínima con alemtuzumab. Debe tenerse en mente la posible referencia a un programa de trasplante para valorar la factibilidad de este procedimiento tanto de intensidad reducida como mieloablatoivo.<sup>33,34</sup>

### **Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en ancianos**

En un estudio se comparó la fludarabina con el clorambucil como tratamiento de primera línea en pacientes ancianos, y se encontró que la primera produjo una tasa de respuesta global más alta (86 vs 57%) y una tasa mayor de remisión completa (10 vs 0%); sin embargo, en el seguimiento a 43 meses no se observó diferencias estadísticamente significativas (21.6 meses para fludarabina y 16.2 meses para clorambucil, respectivamente [ $p = 0.17$ ]). Asimismo, en la evaluación de calidad de vida, se apreció una leve tendencia a la mejoría en el grupo de pacientes tratados con fludarabina, además de algunas diferencias estadísticamente significativas en la salud global y el estado cognitivo a 12 meses.<sup>35</sup>

### **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); vigilancia de la enfermedad residual mínima postrasplante**

En México no se han publicado estudios sobre trasplante y leucemia linfocítica crónica, quizá por su baja incidencia en comparación con otras leucemias crónicas y por la edad avanzada de los pacientes. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas está reservado para algunos pacientes jóvenes (entre 30 y 60 años), con alto riesgo o que hayan recaído después del tratamiento con fludarabina. Los esquemas de baja intensidad en la etapa de acondicionamiento en un trasplante alogénico son útiles en esta

leucemia. El autotrasplante es una opción de tratamiento reciente para pacientes jóvenes sin donador disponible.<sup>33</sup> A la fecha, el único tratamiento con potencial curativo es el trasplante alogénico; sin embargo, pocos pacientes pueden trasplantarse, tanto por la edad avanzada como por la falta de donador. La actividad en el Grupo de Trasplante Europeo se ha incrementado en los últimos cinco años, y actualmente se evalúan el trasplante alogénico de intensidad reducida y el convencional. El trasplante autólogo puede tener un papel importante en el control duradero de la enfermedad, especialmente si se realiza de manera temprana.

De acuerdo con el consenso del Grupo Europeo de Trasplante de Médula (European Bone Marrow Transplant o EBMT), el trasplante alogénico está indicado, o es una opción razonable, en las siguientes situaciones de la leucemia linfocítica crónica.<sup>36</sup>

- Pacientes jóvenes, sin respuesta o con recaída temprana después del tratamiento con análogos de purinas
- Recaída en un lapso de 24 meses después de haber respondido al tratamiento combinado de análogos de purinas o trasplante autólogo
- Pacientes con anomalías en p53 que requieren tratamiento

Las estrategias de trasplante (fechas y métodos) varían dependiendo de la situación clínica. Con las estrategias modernas, la mortalidad sin recaída puede ser menor del 20%; sin embargo, la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped, o EICH, puede producir morbilidad y mortalidad. El Grupo Alemán ha iniciado un protocolo

para optimizar el trasplante en pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Para el Grupo Español del Hospital Clinic Barcelona, en la enfermedad residual mínima se encuentran tres grupos de pacientes:

1. El primer grupo está formado por pacientes con baja enfermedad residual mínima, en una meseta de negatividad y que permanecen vivos y sin leucemia (40 al 60%).
2. En el segundo grupo están los pacientes que son positivos a enfermedad residual postrasplante y negativos en el seguimiento, lo que demuestra que la eficacia del trasplante radica, en parte, en su efecto injerto contra leucemia.
3. Un tercer grupo de pacientes permanece positivo para la enfermedad residual mínima postrasplante y sus células leucémicas se incrementan hasta provocar la recaída clínica.

En relación con el autotrasplante, la vigilancia de la enfermedad residual mínima permite ofrecer un tratamiento de mantenimiento; por ejemplo, con anticuerpos monoclonales (nuevos o conocidos).<sup>37-39</sup>

### Criterios de respuesta al tratamiento

La respuesta se evalúa según parámetros clínicos y de laboratorio. Se considera que la respuesta es completa cuando se normaliza la citometría hemática y desaparecen los síntomas y signos de la enfermedad. La médula ósea debe ser normocelular y tener menos de 30% de linfocitos. En el cuadro 5 se muestran los criterios propuestos.

**Cuadro 5.** Criterios de respuesta

<i>Criterio</i>	<i>Respuesta completa</i>	<i>Respuesta parcial</i>	<i>Enfermedad en progreso</i>
Síntomas	Ninguno		
Nódulos linfáticos	Ninguno	Disminución > 50%	Aumento > 50% de nódulos
Hígado o bazo	No palpable	Disminución > 50%	Aumento > 50% de nódulos
Hemoglobina no transfundida	> 11.0 g/dL	> 11.0 g/dL o > 50% de mejoría desde la basal	
Neutrófilos	> 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L	> 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L o > 50% de mejoría desde la basal	
Linfocitos	< 4.0 x 10 <sup>9</sup> /L	Disminución > 50%	Aumento > 50%
Plaquetas	> 100 x 10 <sup>9</sup> /L	> 100 x 10 <sup>9</sup> /L o > 50% de mejoría desde la basal	
Aspirado de médula	< 30% de linfocitos		
Biopsia	Sin infiltrado	Pueden presentar infiltración nodular o intersticial residual	

Las respuestas favorables son las completas y las parciales. El fracaso del tratamiento está dado por la enfermedad estable, la enfermedad sin respuesta, la enfermedad progresiva y la muerte por cualquier causa. La duración de la respuesta debe medirse desde el fin del último ciclo de tratamiento hasta la evidencia de enfermedad progresiva. La supervivencia libre de progresión se define como el intervalo entre el primer día de tratamiento y el primer signo de avance de la enfermedad. La supervivencia libre de evento es el lapso transcurrido entre el primer día de tratamiento y el primer signo de avance de la enfermedad, o el tratamiento para la recaída, o la muerte, lo que ocurra primero.

La duración de la supervivencia es el intervalo entre el primer día de tratamiento y la muerte. La recaída se describe como evidencia de empeoramiento de la enfermedad después de un periodo mayor de 12 meses en un paciente que había respondido completa o parcialmente. La enfermedad refractaria es la que no responde al tratamiento con análogos de purina o trasplante de células pluripotenciales, o la que empeora a los 12 meses del tratamiento con análogos de purinas.

### Terapia de apoyo

El sistema inmunitario del paciente con leucemia linfocítica crónica está deteriorado antes del tratamiento, y empeora aun más con el mismo, por lo que se considera indispensable administrar aciclovir y sulfametoxazol-trimetoprima contra gérmenes oportunistas como herpes zoster o *Pneumocystis carinii*, respectivamente. Se debe estar alerta ante otras posibles infecciones oportunistas ocasionadas por hongos o parásitos, e incluso tuberculosis y micobacterias atípicas. La inmunoglobulina G intravenosa, la eritropoyetina o los factores estimulantes de colonias de granulocitos se recomiendan sólo en casos específicos. Es importante destacar la necesidad de administrar ganciclovir o valganciclovir a pacientes que reciben fármacos que pueden reactivar el citomegalovirus. Es recomendable vigilar esta reactivación viral por medio de reacción en cadena de la polimerasa.

### Otras opciones de tratamiento

Algunos investigadores han utilizado pentostatina, flavopiridol y lenalidomida en estudios clínicos recientes<sup>19</sup> realizados en pacientes seleccionados. Un nuevo anticuerpo monoclonal, el anti-CD23 o lumiliximab, ofrece

una nueva arma terapéutica contra esta enfermedad, y se encuentra en evaluación en pruebas de fase II.<sup>40</sup> La esplenectomía puede ser una buena opción en casos de esplenomegalia voluminosa.

### REFERENCIAS

1. Houlston RS, Catovsky D, Yuille MR. Genetic susceptibility to chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16:1008-14.
2. Aleman-Hoey D, Ruiz-Argüelles GJ, Verduzco-Rodríguez L, Lopez-Ariza B, Labardini JR. Leucemia linfocítica crónica. Experiencia de 35 años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1982;34:151-6.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Cantú-Rodríguez OG, Mercado-Díaz L, Apreza Molina y col. La frecuencia de algunas neoplasias linfoproliferativas crónicas es menor en México que en poblaciones caucásicas. *Estudio Multicéntrico. Med Int Mex* 1996;12:41.
4. Ruiz-Argüelles GJ, Velázquez BM, Apreza-Molina MG, Pérez-Romano B y col. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican Mestizos. *Int J Hematol* 1999;69:253-5.
5. Cabrera ME, Marinov N, Guerra C, Morilla R, Matutes E. Chronic lymphoproliferative syndromes in Chile. A prospective study in 132 patients. *Rev Med Chil* 2003;131:291-8.
6. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999;94:448-54.
7. Ascani S, Leoni P, Fraternali Orcioni G, Bearzi I, et al. T-cell prolymphocytic leukemia: does the expression of CD8+ phenotype justify the identification of a new subtype? Description of two cases and review of the literature. *Ann Oncol* 1999;10:649-53.
8. Tamura K, Sawada H, Izumi Y. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is rare, but the proportion of T-CLL is high in Japan. *Eur J Haematol* 2001;67:152-7.
9. Catovsky D, Galetto J, Okos A, Galton DA, et al. Prolymphocytic leukemia of B and T cell type. *Lancet* 1973;2:232.
10. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, et al. National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-7.
11. Montillo M, Hamblin T, Hallek M, Montserrat E, Morra E. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Hematology* 2005;90:391-9.
12. Ravandi F, O'Brien S. Chronic lymphoid leukemias other than chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1660-74.
13. Shanafelt TD, Byrd JC, Call TG, Zent CS, Kay NE. Narrative review: Initial management of newly diagnosed, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 2006;145:435-47.
14. Dighiero G, Travade P, Chevret S, Fenaux P, et al. B-Cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. *Blood* 1991;78:1901-14.
15. Montserrat E. New prognostic markers in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;279-84.

16. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Piquet H, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
17. Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC. ZAP-70: un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica. *Med Int Méx* 2006;22:32-5.
18. D'Arena G, Tarnani M, Rumi C, Aydin S. Prognostic significance of combined analysis of ZAP-70 and CD38 in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2007;82:787-91.
19. Cymbalista F. Assessment of ZAP70 and other prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S9.
20. Sayala HA, Rawstron AC, Hillmen P. Minimal residual disease assessment in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:499-512.
21. Eichhorst B, Hallek M. Revision of the guidelines for diagnosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:469-77.
22. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: Analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* 1986;62:567-75.
23. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-7.
24. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-9.
25. Fabbri A, Lenoci M, Gozzetti A, Marotta G, et al. Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with chronic lymphoproliferative disorders. *Hematol J* 2004;5:472-4.
26. Bezares RF, Caviglia D, Jaid C, Bar D, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with fludarabine (FAMP) oral plus cyclophosphamide (Cy). An interim analysis. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S166.
27. Keating MJ, O'Brien S, Maher A, Lerner S, et al. Early results of a chemo-immunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-88.
28. Wierda WG, O'Brien S, Wen S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4070-8.
29. Bezares RF, Stemmelin G, Argentieri D, Lanari E, et al. On behalf of the Latin American Cooperative Onco-Hematology Group (LACOHG). Subcutaneous alemtuzumab in patients with refractory/relapsed B-CLL after a fludarabine-based regimen. An interim analysis. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S178.
30. Dirección URL: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/103948s5070lbl.pdf>>. [Consulta: 8 de octubre de 2007].
31. Wierda WG, O'Brien S, Thomas DA, Cortes J, et al. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab and rituximab (CFAR) an active regimen for heavily treated patients with LLC. *Blood* 2006;108:S31.
32. Osterbörg A. Alemtuzumab in CLL: current status and future prospects. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S14.
33. Milligan DW, Fernandes S, Dasgupta R, Davies FE, et al. National Cancer Research Institute Haematological Study Group. Results of the MRC pilot study show autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses. *Blood* 2005;105:397-404.
34. Oscier D, Fegan C, Hillman P, ILLidge T, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2004;125:294-317.
35. Eichhorst BF. German CLL Study Group. CLL therapy in elderly patients: quality of life and outcome. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S17.
36. Dreger P. Stem cell transplants in CLL: When and How. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S18.
37. Gribben JG. Prognostic factors in patients with CLL who have received a stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S19.
38. Sutton L, Chevret S, Nguyen F, Cazin B, et al. French Study Group on CLL and the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Chemotherapy vs autotransplantation in CLL: the 2001 French trial. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S21.
39. Moreno C. MRD in CLL transplants: clinical significance and background for improving transplants. *Leuk Lymphoma* 2007;48:S22.
40. Grever MR, Lucas DM, Johnson AJ, Byrd JC. Novel agents and strategies for treatment of p53-defective chronic lymphocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:545-56.