



# Guía de diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica

Sociedad de Hematología del Uruguay

# Definición

- Leucemia linfoide crónica/Linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL/SLL): neoplasia de linfocitos B pequeños, maduros, que coexpresan CD5 y CD23; con recuento en sangre periférica  $> 5000/\text{mm}^3$  linfocitos monoclonales
- Linfocitosis monoclonal B: recuento  $< 5000/\text{mm}^3$  de linfocitos monoclonales en ausencia de adenopatías, visceromegalias y/o compromiso extramedular.
- Se reserva el término Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas para casos con recuento linfocitario  $< 5000/\text{mm}^3$  en presencia de compromiso nodal, esplénico o extramedular documentado.

# Diagnóstico

## Se requiere:

- ✓ Hemograma
- ✓ Lámina Periférica
- ✓ Inmunofenotipo en sangre periférica

## Criterios Diagnósticos:

1. Linfocitosis mantenida  $> 5000/\text{mm}^3$  al menos 3 meses
2. Linfocitos de aspecto maduro (con  $< 55\%$  prolinfocitos)
3. Inmunofenotipo compatible

### **Inmunofenotipo característico**

CD 19 +, CD 20 + débil, CD 5 +, CD 23+, CD 79b +, CD 200 +

Expresión débil de Igs

CD10 -

Expresión variable de CD38

# Estudios complementarios 1

Estudio	Oportunidad
Estudio Citogenético convencional (en SP o en tejido en caso de LLCp)	Opcional al debut. Siempre previo inicio de cada tratamiento
FISH en SP (del17p, del 11q)	Opcional al debut. Siempre previo inicio de cada tratamiento
Estudio molecular p53	Si del 17p ausente, previo inicio de cada tratamiento
Estudio Mutacional de IgVH	Opcional al debut o previo inicio de tratamiento
Estudio de MO (mielograma/BMO)	Si existen dudas con respecto al origen de las citopenias
Serología para VIH, VHB	Previo inicio de Quimioterapia/ Ac Monoclonales
Test de Coombs	Al debut, si sospeche de anemia hemolítica, previo uso de fludarabina

# Estudios Complementarios 2

Estudio	Oportunidad
PEF/ dosificación de Ig	Al debut y en el seguimiento
TAC con contraste	Previo inicio de tratamiento para evaluar respuesta. Frente a presentaciones tumorales
18-FDG PET/TC	Frente a sospecha de transformación
Biopsia ganglionar	Frente a sospecha de transformación
Ecocardiograma	Previo inicio de tratamiento con antracíclicos

# Estadificación

## RAI

<b>0</b>	Linfocitosis > 5000/mm <sup>3</sup> sin adeno ni visceromegalias, Hgb > 11 gr/dl, PLT > 100.000/mm <sup>3</sup>	<b>Riesgo bajo</b>
I	Linfocitosis + adenomegalias	Riesgo intermedio
II	Linfocitosis + hepatomegalia o esplenomegalia	Riesgo intermedio
III	Hgb < 11 gr/dL	Alto riesgo
IV	PLT < 100.000/mm <sup>3</sup>	Alto riesgo

## BINET

<b>A</b>	Hgb > 10 gr/dl, PLT > 100.000/mm <sup>3</sup> + ≤ 3 áreas ganglionares comprometidas
B	Hgb > 10 gr/dl, PLT > 100.000/mm <sup>3</sup> + > 3 áreas ganglionares comprometidas
C	Hgb < 10 gr/dl o PLT < 100.000/mm <sup>3</sup>

# Pronóstico

- Evaluación al debut (predicción del comportamiento y respuesta al tratamiento)
- Evaluación a la recaída o progresión (pronóstico y selección del tratamiento)

- ✓ Estadio de la enfermedad.
- ✓ Marcadores inmunofenotípicos (CD38, CD49d)
- ✓ Estado Mutacional de IgVH.
- ✓ Estudio Citogenético y FISH (del17p, del11q, cariotipo complejo).
- ✓ B2 microglobulina.

Favorable	Desfavorable
Estadío precoz	Estadío avanzado
Del13q aislada	del17 p o mutación p53, del 11q o cariotipo complejo
IgVH Mutado	IgVH No mutado

# Pronóstico

## CLL-IPI

Variable	
Edad > 65 años	1
Binet B/C, RAI I-IV	1
B2 microglobulina $\geq$ 3,5 mg/L	2
IgVH No Mutado	2
Del17p o mutación p53	4

<b>Bajo Riesgo</b>	<b>0-1</b>
Riesgo Intermedio	2-3
Riesgo alto	4-6
Riesgo muy alto	> 6

Riesgo	SG a 5 años
Bajo Riesgo	93,2 meses
Riesgo intermedio	79,3 meses
Alto Riesgo	63,3 meses
Muy alto riesgo	23,3 meses



# Indicación de Tratamiento

Citopenias por infiltración medular

Esplenomegalia sintomática o  $> 6$  cm por debajo del reborde costal

Adenomegalias sintomáticas, de crecimiento progresivo o  $> 10$  cm

Linfocitosis progresiva con aumento de 50% en 2 meses o duplicación linfocitaria  $< 6$  meses (si linfocitosis basal  $> 30.000$ )

Anemia hemolítica o trombocitopenia inmune sin respuesta a tratamiento convencional

Síntomas constitucionales

# Tratamiento primera línea

## LLC – B EN PRIMERA LÍNEA Fit / CIRS = 0 < 6

IGVH mutado del 17 – p53 no mutado	IGVH no mutado del 17 – p53 no mutado	Del 17 + y/o p53 mutado
< 65 a FCR*	< 65 a FCR*	
	<b>Ibrutinib</b>	
> 65 a BR	> 65 a BR	
<b>Ibrutinib</b>	<b>Ibrutinib</b>	<b>Ibrutinib</b>

FCR: Fludarabina/ Ciclofosfamida/Rituximab

BR: Bendamustina/Rituximab

Disponibile en FTM/ FNR

**Pasible de solicitud ante el MSP**

\* Fludarabina: Cl. Creat > 50-70 ml/min.

# Tratamiento primera línea

**LLC – B en primera línea**  
**Unfit / CIRS > 6 CI creat**

**del 17 –  
p53 no mutado**

**Obinutuzumab-Cl**  
**Ibrutinib**  
Rituximab – Cl

**del 17 + y/o  
p53 mutada**

Ibrutinib  
HDMP + R

Disponible en FTM/FNR

**Pasible de solicitud ante el MSP**

HDMP: Altas dosis de metilprednisolona

R: Rituximab

# Tratamiento Recaída/refractariedad

**LLC – B recaída/ref**  
**Fit / CIRS = 0 < 6 Cl creat**

**del 17 –  
p53 no mutado**

**Ibrutinib**  
**Venetoclax +/- R**

**BR\***  
**FCR\***

**del 17 + y/o  
p53 mutada**

**Ibrutinib\*\***  
**Venetoclax +/- R**

\* Valorar duración de tratamiento en primera línea (respuesta > 50 meses para FCR, > 30 meses para BR)

\*\* Si no lo recibió previamente

# Tratamiento Recaída/refractariedad

Planes de tratamiento enumerados alfabéticamente (no en orden de preferencia)

**LLC – B recaída/ref**  
**Unfit / CIRS > 6 CI creat**

**del 17 –  
p53 no mutado**

**Ibrutinib\*\***  
**Venetoclax +/- R**

**del 17 + y/o  
p53 mutada**

**Ibrutinib\*\***  
**Venetoclax +/- R**

**HDMP + R**

**\*\* si no se administró previamente**

# Criterios de respuesta

Grupo	Parámetro	RC	RP	EE	Progresión
A	Adenomegalias	Ninguno > 1,5 cm	Reducción > 50%	Variación -49% - +49%	Aumento > 50%
	Tamaño hepático/ esplénico	Normal	Reducción > 50%	Variación -49% - +49%	Aumento > 50%
	Síntomas Constitucionales	No	cualquiera	cualquiera	cualquiera
	Linfocitosis	< 4000/mm <sup>3</sup>	Disminución > 50%	Variación -49% - +49%	Aumento > 50%
B	Plaquetas	≥100 x 10 <sup>9</sup>	≥ 100 x 10 <sup>9</sup> o aumento 50%	Variación -49% - +49%	Descenso 50% secundario a LLC
	Hgb	≥ 11 gr/dl (sin reposición ni uso de EPO)	≥ 11 gr/dL o aumento 50%	Aumento < 11.0 g/dL < 50% o <,2 g/dL	Descenso 2 gr/dL secundario a LLC
	Médula Osea	Normocelular, Sin células LLC, no acúmulos linfoides B	Presencia de células LLC, acúmulos linfoides o no realizada	Sin cambios en el infiltrado medular	Aumento 50% en células LLC

CR

MRD+

MRD-

PR

MRD+

MRD-

- CF de 4 colores
- No se recomienda de rutina en la práctica diaria
- Mejoría de SLP con EMR – tanto en RC como en RP

# Anexo

## Protocolos y manejo drogas

FCR	1-FLUDARABINA	25-30mg/m <sup>2</sup> /d i/v por 3 días 40mg/m <sup>2</sup> /d v/o por 3 días
	2-CICLOFOSFAMIDA	250-300mg/m <sup>2</sup> /d v/o por 3 días
	3-RITUXIMAB	375mg/m <sup>2</sup> en 1era dosis 500mg/m <sup>2</sup> en siguientes o 1600 mg s/c (dosis fija)
BR	1-BENDAMUSTINA	70-90 mg/m <sup>2</sup> /d por 2 días
	2-RITUXIMAB	375mg/m <sup>2</sup> en 1era dosis 500mg/m <sup>2</sup> en siguientes o 1600 mg s/c (dosis fija)
CI-R	1-CLORAMBUCIL	Sugerido 0,5mg/kg día1 y día15 (varios planes)
	2-RITUXIMAB	375mg/m <sup>2</sup> en 1era dosis 500mg/m <sup>2</sup> en siguientes o 1600 mg s/c (dosis fija)



<b>Ob-CI</b>	1- OBINUTUZUMAB	1000mg d1,d8,d15 1erciclo 1000mg d1 ciclos 2 al 6.
	2-CLORAMBUCIL	Sugerido 0,5mg/kg día1 y día15 (varios planes)
<b>IBRUTINIB</b>	420 mg/día	
<b>VENETOCLAX</b>	<p>Semana 1: 2 comprimidos de 10 mg cada uno por día, por 7 días.</p> <p>Semana 2: 1 comprimido de 50 mg por día por 7 días.</p> <p>Semana 3: 1 comprimido de 100 mg por día por 7 días.</p> <p>Semana 4: 2 comprimidos de 100 mg por día por 7 días</p> <p>Semana 5 y continuar sin interrupción: 4 comprimidos de 100 mg por día.</p>	
<b>MetilPDN /R</b>	1-METILPREDNISOLONA	1g/m2/día por 3 días
	2-RITUXIMAB	375mg/m2 en 1era dosis 500mg/m2 en siguientes o 1600 mg s/c (dosis fija)

# Profilaxis antimicrobiana

**Antibacteriana:** en planes de tratamiento que se prevé neutropenia mayor de 7 días considerar fluoroquinolona

- **Antipneumocystis jirovecii:** Planes con Fludara o Bendamustina. Mantener profilaxis hasta 6 meses de finalizado tratamiento con fludarabina o hasta recuento de CD4+ >200/mm<sup>3</sup>.

Bactrim F (TMP 160 mg + SMX 800 mg) cada 12hs 3 veces por semana.

**Profilaxis antimicótica:** recomendado en planes de tratamiento con neutropenia esperable mayor de 7 días o en mucositis incipiente. Tratamiento durante neutropenia.

Fluconazol 400mg/día

**Profilaxis Antiviral (herpes virus – varicela zoster virus) :**

- LLC en tratamiento si neutropenia esperada mayor a 10 días (alto riesgo infeccioso): durante neutropenia.
- Pacientes en tratamiento con altas dosis de corticoides o análogos de las purinas (Fludarabine, Cladribina): durante neutropenia (no hay evidencia sobre duración de la profilaxis; un criterio posible es mantener profilaxis hasta recuperar CD4+ > 200/mm<sup>3</sup>).

Aciclovir 400mg cada 12 hs por día

Valaciclovir 500 mg/día