

PAUTAS de DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO en Hematología

Noviembre 2005; 1 (4). Cátedra de Hematología. Departamento Clínico de Medicina. HOSPITAL DE CLÍNICAS «DR. MANUEL QUINTELA»

Equipo docente

Dra. Martha Nese	PROFESORA DIRECTORA
Dra. Lilián Díaz	PROFESORA AGREGADA
Dr. Pablo Muxi	PROFESOR AGREGADO
Dra. Silvia Pierri	PROFESORA ADJUNTA
Dra. Laura Topolansky	ASISTENTE
Dra. Gabriela de Gálvez	ASISTENTE
Dr. Gabriel Borelli	ASISTENTE
Dra. Mariana Stevenazzi	ASISTENTE

Dirección:
Hospital de Clínicas 8° piso.
Avda. Italia s/n.
CP 11.400. Montevideo, Uruguay.
Teléfono: (598 2) 487 5842
Sitio web:
<http://www.dcmecina.edu.uy>

Introducción	23
Estudios diagnósticos	23
Criterios diagnósticos	25
Estadios clínicos	26
Estratificación pronóstica	26
Tratamiento	26
Pautas de tratamiento	27
Tratamiento inicial	28
LLC en estadios tempranos	28
LLC avanzada	28
Tratamiento inicial, recomendaciones	50
Papel del Trasplante de Progeni- tores Hematopoyéticos (TPH) en la LLC como intensificación, luego de la primera línea de tratamiento	51
Tratamiento de segunda línea o sucesivos	52
Recomendaciones en segunda lí- nea de tratamiento y sucesivos	54
Tratamiento de las complicaciones	55
Transformación linfomatosa (síndromes de Richter) ¹²⁰⁻¹²²	56
Síndrome de lisis tumoral	56
Anexo 1	56
Bibliografía	57



Imágenes que ilustran las actividades desarrolladas en la Cátedra de Hematología durante estos cursos. Al finalizar las actividades, un momento de amena confraternización es captado por la cámara.

Prof. Dra. Martha Nese
DIRECTORA DE LA CÁTEDRA DE HEMATOLOGÍA

PARTICIPANTES

Dra. Acosta Giselle
Prof. de Anatomía Patológica

Dra. Araujo Edith
Dra. Arbes Patricia
Residente Anatomía Patológica

Dr. Baubeta Alberto
Hematólogo FEMI

Dra. Bengochea Milka
Prof. Agda. Banco de Órganos

Dra. Beñarán Beatriz
Hematóloga Ex Prof. Adj. Medicina y Asistente de Hematología, CRAMI

Dr. Bodega Enrique
Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica Director Serv. Hematología Hospital Maciel

Dra. Bruzzone Margarita
Clínica Médica C

Dra. Canesa Cecilia
Prof. Adj. Laboratorio Patología Clínica

Dra. Carnelli Alicia
Oncóloga COMEPA, Hospital Escuela del Litoral Paysandú FEMI

Dra. Cardeza Adriana
Ex Asistente de Clínica Hematológica Hematóloga Asoc. Española

Dra. Cardozo Alicia
Hospital de Artigas

Dra. Carrizo Cecilia
Ex Asistente de Clínica Hematológica, Prof. Adj. Clínica Médica Hosp. Maciel

Dra. Chevalier Silvana
Clínica Hematológica

Dra. Costa Virginia
Ex Asistente de Clínica Hematológica Prof. Adj. Clínica Médica 2 Hospital Pasteur, Hospital Militar

Dr. Cuña Algenor
FEMI

Dra. Damiano Sandra
Hematóloga INDO

Dr. Dau Carlos
Hematólogo del INDO

Dr. De Bellis Roberto
Prof. Clínica Hematológica, Director Serv. Hematología Hospital Británico

Dra. De Gálvez Gabriela
Asistente, Clínica Hematológica

Dr. Desiervo Andres
Clínica Hematológica

Dra. Díaz Lilián
Prof. Agda. Clínica Hematológica

Dr. Dighiero Guillermo
Director Instituto Pasteur de Montevideo y Unidad Inmuno-Hematología e Inmunopatología Instituto Pasteur de Francia

Dra. Di Matteo Carina
Prof. Adj. Anatomía Patológica

Dra. Estévez Ana Laura
Hematóloga Hospital de San José, AMSJ, FEMI

Dr. Gabus Raúl
Hematólogo Servicio Hematología Hospital Maciel, Hosp. Evangélico

Dra. Ana Galán
Ex Asistente de Clínica Hematológica Servicio Hematología HHFA

Dr. Galeano Sebastián
Hematólogo Servicio Hematología Hospital Maciel

Dra. García Ana María
Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica Prof. Agdo. Laboratorio de Patología Clínica Hospital Pereira Rossell, CASMU

Dra. González Mariana
Hematóloga Hospital de Salto

Dra. Gossio Elvira
Hematóloga Casa de Galicia, CUDAM, CAMEDUR, Durazno FEMI

Dr. Giordano Hugo
Esp. en Laboratorio Clínico Asoc. Española

Dr. Goncalves Luis
Oncólogo Artigas FEMI

Dra. Gualco Gabriela
Esp Anatomía Patológica

Dra. Guillermo Cecilia
Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica, Hematóloga CITMO

Dra. Iglesias Teresa
Lab. Central Hospital de Clínicas

Consenso Nacional de Leucemia Linfóide Crónica

COORDINADORA GENERAL Prof. Dra. Martha Nese

Directora de la Cátedra de Hematología, Departamento Clínico de Medicina

COORDINADORES

Dr. Hugo Isaurralde, Dra. Mariana Stevenazzi

ELABORACIÓN PRE CONSENSO

Dr. Hugo Isaurralde Ex Asistente de Clínica Hematológica

Dr. Raúl Gabus Hematólogo Serv. Hematología Hospital Maciel

Dra. Mariana Stevenazzi Asistente de Clínica Hematológica

Dra. Inés Sevrini Ex Asistente de Clínica Hematológica

Dra. Elvira Gossio Hematóloga Casa de Galicia, FEMI

Dr. Otto Pritsch Prof. Adj. Bioquímica Fac. de Medicina

Dr. Ana Luz Rojo Ex Asistente de Clínica Hematológica

Dra. Ana Galán Ex Asistente de Clínica Hematológica

Dr. Juan Zunino Ex Asistente de Clínica Hematológica

Dra. Martha Nese Prof. Clínica Hematológica

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfóide crónica (LLC) es una enfermedad en que linfocitos morfológicamente maduros pero inmunológicamente incompetentes se acumulan progresivamente a nivel de sangre periférica, médula ósea y órganos linfoides, el aumento clonal de células B resulta de una disminución de la muerte apoptótica con una supervivencia mayor, más que de un aumento en su proliferación.

Constituye el tipo de leucemia más frecuente en los países occidentales, siendo el 40% de todas las leucemias en individuos mayores de 65 años. La edad media de presentación es entre 65 y 70 años. Si embargo 1/3 tienen menos de 60 años, 1/3 entre 60 y 70 años y 1/3 son mayores de 70 años. Entre un 15 y 20% según las series tienen menos de 55 años. La relación hombre/mujer es de 2:1.¹

En el 3% de individuos mayores de 40 años y en 6% en mayores de 60 años, se observa expansión de clones de linfocitos B inmunofenotípicamente idénticos a la LLC (linfocitosis monoclonal de significado incierto). Este fenómeno se ve en un 13% en familiares de primer y segundo grado de pacientes con LLC,²⁻⁴ El significado clínico de estos hallazgos no se conoce. Sería a la LLC lo que la gamapatía monoclonal de significado incierto es al MM. Monserrat, en su revisión del papel del trasplante de médula ósea en la LLC⁵, señala la necesidad de estudiar a los donantes relacionados para trasplante alogénico, con citometría de flujo en sangre periférica, para descartar esta posibilidad. En la actualidad se asiste a un aumento en la incidencia de enfermedades linfoproliferativas, entre ellas la LLC. Se observa además el fenómeno de anticipación, en que la enfermedad se presenta a edades más tempranas en sucesivas generaciones y en formas más severas.⁶

La aparición de segundas neoplasias, ya sea hematológicas o tumores sólidos es más frecuentes en pacientes con LLC independiente si han sido o no tratados. Algunos tratamientos favorecen el desarrollo en especial de SMD/LAM secundarias.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

1. Se recomienda realizar en todos los casos:

1.1 Historia Clínica. Síntomas vinculados a la enfermedad. Antecedentes de infecciones, neoplasias, enfermedades asociadas. Antecedentes familiares de enfermedades malignas linfoides. Examen físico. *Performance – status*, presencia de adenopatías periféricas, esplenomegalia, hepatomegalia, masa abdominal bulky y compromiso del anillo de Waldeyer.

1.2 Hemograma. Linfocitosis absoluta mayor de $5 \times 10^9/l$. **Lámina periférica** Se distinguen 2 subgrupos de LLC, según criterios morfológicos. **La forma típica**, más del 90% de las células

Dr. Isaurralde Hugo
Ex Asistente de Clínica Hematológica, Prof. Adj. Dpto. Emergencia Hospital de Clínicas, CITMO

Dra. Jordan Ximena
Clínica Hematológica

Dra. Kescherman Francis
Asistente Clínica Médica A

Dra. Kollar Patricia
Ex Asistente de Clínica Hematológica, Servicio Hematología Hospital Maciel

Dra. Lens Daniela
Hematóloga, Prof. Adj. Dpto. Básico de Medicina

Dra. Lipschutz Judith

Dra. Lizarralde Adelina
Hematóloga CAMS Soriano, AMEDRIN Fray Bentos, FEMI

Dra. Magariños Alicia
Ex Asistente de Clínica Hematológica, Servicio Hematología Hospital Maciel

Dr. Marchetti Nicolás
Hematólogo Maldonado

Dra. Martínez Claudia
Clínica Hematológica, Casa de Galicia

Dra. Moirano Claudia
Hematóloga Hospital Rivera

Dra. Monteserin Noela
Clínica Hematológica

Dra. Moro Isabel
Clínica Hematológica

Dra. Motta Gabriela
CH Pereira Rossell, MUCAM

Dra. Murieda Berta
Hematóloga INDO

Dr. Muxi Pablo
Prof. Agdo. Clínica Hematológica, Hospital Británico, Presidente de la Sociedad de Hematología del Uruguay

Dra. Nese Martha
Prof. Clínica Hematológica, Directora de la Cátedra de Hematología

Dr. Noble Marcelo
Hospital de Florida, FEMI

Dra. Novoa María de los Angeles, Hematóloga Hospital Militar, Asociación Española

Dr. Oto Pritsch
Prof. Adj. Dpto. Bioquímica Facultad de Medicina

Dra. Parodi Mónica
Clínica Hematológica, SMI, CUDAM

Dra. Pierrí Silvia
Prof. Adj. Clínica Hematológica, Hospital Británico

Dra. Piriz Beatriz
Hematóloga Hospital Lavalleja-FEMI

Robinson M^a Isabel
Residente Anatomía Patológica

Dr. Pomoli Santiago
Hematólogo Hospital Militar, Serv. Hematología Hospital Maciel

Dra. Prado Ana Inés
Hospital Maciel

Dra. Quiñones Silvia

Dra. Rettig Karen
Clínica Hematológica

Dra. Riera Myriam

Dra. Riva Eloisa
Clínica Hematológica

Dra. Rivoir Elaine
Laboratorio Patología Clínica

Dra. Rocca Alejandra
Clínica Hematológica

Dra. Rodríguez Rossana
Laboratorio Patología Clínica

Dra. Rojo Ana Luz
Hematóloga Hospital Policial

Dra. Santamarina Cinthya

Dr. Sclavi Jorge
Hospital de Rivera

Dr. Sempol Fernando
Laboratorio Clínico

Dra. Sevrini Inés
Ex Asistente de Clínica Hematológica, Prof. Adj. Clínica Médica A

Dra. Sierra Cecilia
Laboratorio Patología Clínica

Dra. Stevenazzi Mariana
Asistente Clínica Hematológica

Dra. Sundberg Florencia
CH Pereira Rossell, CRAMI

son de tamaño pequeño o mediano, con cromatina compacta, ausencia de nucleolo y citoplasma escaso. **Las formas atípicas**, con presencia de más de 10% de prolinfocitos, (LLC/LPL) o más de 15% de células que muestran diferenciación linfoplasmocitoide y/o núcleo clivado. Las sombras nucleares de Gumprecht son características aunque no patognomónicas.

1.3. Inmunofenotipo, en sangre periférica (SP) por citometría de flujo, permite la confirmación diagnóstica. El inmunofenotipo típico de la LLC es: **débil expresión de Ig de superficie (IgM con o sin IgD) kappa o lambda, positividad para CD5, CD19 y CD 23, débil o ausente expresión de CD79B, CD22 y FMC7.**

1.4. PEF y cuantificación de Ig séricas. La hipogammaglobulinemia es un hecho frecuente y determinante de las complicaciones infecciosas. Ocasionalmente se presenta un pico monoclonal.

1.5. Perfil bioquímico: Creatinina. Azoemia. Ionograma. Glicemia. Funcional y enzimograma hepático. Uricemia.

1.6. Estudios de Imagen: radiografía de tórax. Ecografía abdominal. TAC tóraco abdominal pélvica. Son de especial utilidad, para la medición de la esplenomegalia, evidenciar adenopatías profundas intratorácica o intra abdominal y para determinar el grado de remisión luego del tratamiento, en especial en paciente con compromiso bulky.

1.7. Marcadores séricos de valor pronóstico.

1.7.a. Beta 2 microglobulina.

1.7.b. LDH.

1.7.c. CD38 por citometría de flujo.

Altos niveles se correlacionan con mal pronóstico. El valor de corte más aceptado para determinar su **positividad** es que se exprese en **30% o más de la población linfoide** leucémica. Aunque tiene cierta correlación con el estado mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgVH), no es un marcador sustituto, ya que no hay correlación en el 30% de los casos. Puede variar con el curso de la enfermedad.⁶⁻⁹

1.7.e. Análisis del estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de la Ig (IgVH). Se recomienda, cuando esté disponible, fundamentalmente en pacientes jóvenes y estadios A ya que puede tener implicancias terapéuticas. Es altamente significativa la diferencia de sobrevida entre los pacientes con la forma mutada del gen vs. la forma no mutada: 25 años vs. 8 años, respectivamente.^{6,10} Los pacientes en estadios tempranos evolucionan a la progresión rápida si presentan la forma no mutada. Se ha visto que el uso de ciertos fragmentos del gen IgVH, como el VH 3.21 confiere pobre pronóstico independiente del estado mutacional.¹¹ Estos fenómenos moleculares explicarían la mala evolución de algunos pacientes con la forma mutada..

1.7.f. Determinación de ZAP-70 Cuando este disponible se recomienda fundamentalmente en pacientes jóvenes y estadios A ya que puede tener implicancias terapéuticas si no es posible realizar IgVH. Por citometría de flujo de la proteína de membrana o PCR del RNA Puede ser marcador sustituto del estado mutacional, su expresión se correlaciona con la forma no mutada^{12,13,14} Su positividad (> 20%) se correlaciona con mal pronóstico: sobrevida media de 6-10 años vs. > 15 años.

1.7.g. Estudios citogenéticos, en especial por FISH. El estudio del 13q-, 17p-, 11q-, trisomía 12 tiene valor pronóstico. Los pacientes con 13q- aislado, trisomía 12, delección del 11q, o pérdida de una copia del gen p53 (17p-), tuvieron una media de sobrevida de 133, 114, 79 y 32 meses respectivamente.¹⁵ Además 6q-, se asocia a mal pronóstico. Dos análisis multivariados recientes, mostraron que sólo el estado mutacional de IgVH y la pérdida o mutación del gen p53 tuvieron significado pronóstico independiente.^{16,17} Si la valoración de los factores pronósticos biológicos se traduce en una mejora en los resultados clínicos viene siendo valorado en el MCR LLC trial y German LLC trial.

1.8. Test de Coombs directo e indirecto, pacientes con anemia, en los que se sospecha hemólisis, en especial previo al tratamiento con análogos purínicos.

1.9. Reticulocitosis, para valorar si se trata o no de una médula regenerativa, en especial en complicaciones inmunes de la serie roja.

2. Se recomienda realizar según caso clínico:

2.1. Mielograma. No es imprescindible para el diagnóstico Los criterios diagnósticos clásicos incluyen infiltración linfocitaria mayor al 30%, con los nuevos criterios el mielograma. Tiene **valor pronóstico** (infiltraciones mayores al 80% se correlacionaron con peor evolución), como control de respuesta al tratamiento y en ciertos casos para determinar la causa de una citopenia.

2.2. Biopsia de médula ósea. De valor pronóstico clásico según el patrón de infiltración; difusa, nodular, intersticial o mixta. **Permite valorar la respuesta terapéutica.**

2.3. Biopsia de adenopatía. La histología e inmunohistoquímica ganglionar no es requerida para el diagnóstico. Pero puede ser necesaria en casos de diagnóstico incierto y ante la aparición de masas ganglionares bulky para excluir la transformación linfomatoso u otra causa no relacionada.

Dra. Tejeira Natalia
Clínica Hematológica
Dra. Testa Graciela
Hematóloga Hospital Salto-FEMI
Dra. Tiscornia Adriana
Bco. Org.
Dra. Topolansky Laura
Asistente Clínica Hematológica, CITMO
Dra. Touriño Cristina
Hematóloga Prof. Adj. Dpto.
Básico de Medicina
Dra. Uriarte Rosario
Licenciada en Ciencias Soc. Española
Dr. Vázquez Alberto
Serv. Hematología Hospital Maciel

2.4. Timidino kinasa sérica, CD 23 soluble, de valor pronóstico, de disponerse, es opcional.¹⁸⁻²¹

Algunos factores pronósticos tienen diferente valor según el tratamiento utilizado. Así por ej., la mutación del gen p53, predice pobre respuesta a fludarabina²² o uso aislado de rituximab²³, pero no a altas dosis de corticoides o de Campath-1H.

El momento y la frecuencia con que se solicitan los factores pronósticos son elementos importantes a considerar. Algunos marcadores permanecen constantes en el curso de la enfermedad, como el estado mutacional IgVH, mientras que otros, como las alteraciones citogenéticas y/o la expresión CD38 pueden modificarse en la evolución.

Se recomienda: estratificar a los pacientes al diagnóstico desde el punto de vista pronóstico según criterios clásicos (estadio Rai/Binet). La realización de exámenes que permitan estratificar el riesgo de acuerdo a los marcadores biológicos (CD 38, ZAP-70, estudios moleculares, citogenética por FISH, se recomiendan en especial en pacientes en etapas tempranas o asintomático ya que pueden incidir en la toma de decisiones terapéuticas. Los estudios citogenéticos y/o la expresión CD38 se deberían repetir ante una agravación del cuadro clínico.

ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

En pacientes en remisión completa, es de gran interés pronóstico el estudio de enfermedad residual mínima, ya sea por citometría de flujo o PCR para la determinación del estado de remisión molecular.^{24,25}

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el NCI Working Group in CLL y el IWCLL incluyen:

Linfocitosis absoluta en sangre periférica.

- > de 5000/mm³ (NCI working group).
- > de 10.000/mm³ (IWCLL).

Linfocitos pequeños y de aspecto maduro, con subtipos morfológicos.

- Típica: LLC con menos de 10% de linfocitos atípicos y de prolinfocitos.
- LLC / LPL: prolinfocitos en sangre periférica entre 11–54%.
- Mixta: más de 10% de linfocitos atípicos y menos de 10% de prolinfocitos.

Imunofenotipo característico baja densidad de Ig de superficie de tipo IgM o IgD kappa o lambda, antígenos pan – B (CD19+, CD20 débil, CD 21+, **CD23+**, CD24+) junto al antígeno pan –T **CD5+**. Son FMC-7 negativos, CD 79b +/-, CD 43 +/-, CD 10 (-), Ciclina D1 (-).

Médula ósea con infiltración linfoide mayor al 30%.

Los mínimos requerimientos diagnósticos según el NCI serían una linfocitosis en sangre periférica > a 5000/mm³, junto al inmunofenotipo característico. El examen de la médula ósea es de relevancia pronóstica y valora la respuesta terapéutica.

Moreau *et al* recomiendan utilizar un sistema de *scoring* para el diagnóstico de LLC.

Marcador	Puntos de score	
	1	0
IgM de superficie	débil	Fuerte
CD5	positivo	negativo
CD23	positivo	negativo
FMC7	negativo	positivo
CD22 o CD79b	débil	Fuerte

Score de 4 o 5 puntos, hacen diagnóstico con una probabilidad del 92%, score 3, 6% y score 1 o 2, 2%. La totalidad de linfomas de células B presentan score 1 o 2.

El inmunofenotipo permite distinguirla de otras enfermedades linfoproliferativas. El linfoma de células del manto que co-expresa marcadores B (CD19–CD20) y marcadores T (CD5). Expresan IgS más intensamente, son CD23 negativos y expresan la oncoproteína ciclina D1, además de la traslocación 11;14.

Otros diagnósticos diferenciales son: tricoleucosis, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocitaria, Leucemia linfoide a células grandes granulares (fenotipo T o *Natural Killer*) en general en pacientes con neutropenia e historia de artritis reumatoidea, linfoma folicular, linfoma esplénico con linfocitos vellosos, linfomas de la zona marginal.

ACTIVIDADES

Se realizará una actualización del tema propuesto seguido por discusión de historias clínicas y evaluación con sistemas de preguntas múltiple opción.

Los docentes trabajarán en colaboración con los graduados del curso de Hematología, que participarán en la selección e interpretación de los casos clínicos y evaluación final.

Actividad curricular

De marzo a diciembre de 2005.

Clases clínicas

8.00 a 9.00 horas los lunes, miércoles y viernes.

Grados 3, 4 y 5.

Clases básicas

Seminarios taller, martes de 11.00 a 12.00 horas.

Dirigido por grados 2, con participación de integrantes del Dpto. Básico de Medicina, Anatomía Patológica, Laboratorio, Biología Molecular y Citogenética.

Ateneos clínicos

Martes de 10.00 a 11.00 horas.

Lectura de revistas

Jueves de 10.00 a 11.00 horas.

Cierre de historias y auditoría

Último jueves de cada mes de 10.00 a 11.00 horas.

Curso 2005

Inscripciones en secretaría de la Cátedra de Hematología. Piso 8, de lunes a viernes de 8.30 a 12.00 horas. Tel/fax (598 2) 487.58.42.

Para la entrega del certificado se requiere una asistencia mayor al 80%.

ESTADIOS CLÍNICOS

Estadios de Rai

ESTADIO	GRUPO DE RIESGO	HALLAZGOS	% DE PACIENTES
0	Bajo	linfocitosis absoluta	30
I	Intermedio	Idem, más Adenopatías	25
II		hepato y/o esplenomegalia ± adenopatías	25
III	Alto	Hb < 11 g/dl	10
IV		plaquetas < 100.000/mm ³	10

Estadios de BINET

ESTADIO	HALLAZGOS	% DE PACIENTES
A	< 3 Áreas linfoides *	60 (Rai 0,I,II)
B	> 3 Áreas linfoides	30 (Rai I,II)
C	Hb < 10 g/l o Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /l	10 (Rai III,IV)

- Las 5 áreas linfoides comprenden (uni o bilateral) adenopatía cervical, axilar e inguinal, hepatomegalia y esplenomegalia.

Los sistemas de Rai y de Binet, son métodos simples y validados como indicadores pronósticos. El principal problema es que predicen en forma imperfecta la evolución del paciente individual, en especial en estadios tempranos de la enfermedad. Se destacan como limitaciones de ambos sistemas, el no distinguir anemia por hemólisis o infiltración medular, un valor único de Hb diferente según Rai o Binet, sin diferencias según el sexo.

El **Internacional Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia** recomendó integrar ambos sistemas como sigue: A(0), A(I), A(II), B(I), B(II) y C(III), C(IV).

ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

- De acuerdo al **estadio clínico** de Rai y Binet y se incluirá en una de las tres categorías de riesgo, según el grupo internacional de trabajo de LLC:
Riesgo bajo A (0).
Riesgo intermedio A(I) A(II) B(I) B(II).
Riesgo alto C(III) C(IV).
- De acuerdo a **parámetros morfológicos**: tipo de infiltración medular: difusa, nodular, intersticial o mixta y atipias celulares.
- Parámetros biológicos**:
TDL.
LDH.
Beta 2 microglobulina.
De especial importancia en estadios tempranos de la enfermedad:
Citogenética.
Análisis del estado mutacional de genes IgVH.
CD38 / ZAP 70.

TRATAMIENTO

La leucemia linfocítica crónica (LLC) se consideró durante décadas una enfermedad del paciente añoso, en general de curso indolente y evolución impredecible, incurable y con pocas alternativas de tratamiento. Paulatinamente se transformó en una enfermedad con mayores logros y desafíos terapéuticos, fundamentalmente en los pacientes más jóvenes.

El tratamiento de la LLC ha sufrido en los últimos 30 años, cambios muy significativos que han repercutido favorablemente en la obtención de respuestas globales parciales y completas e incluso moleculares, hasta entonces inalcanzables, así como a un aumento de la supervivencia libre de enfermedad. Hasta el momento estos avances no han repercutido en un aumento de la supervivencia global pero han permitido desarrollar estrategias terapéuticas que pueden estar en el camino hacia la cura de la enfermedad en un porcentaje de pacientes.

El desarrollo del conocimiento científico con respecto a la enfermedad, fundamentalmente en el terreno de la biología, la incorporación de nuevos factores pronósticos junto con el desarrollo de nuevas drogas y agentes inmunoterápicos, motivaron a la comunidad científica a cambiar los objetivos terapéuticos en la LLC. Los tratamientos actuales intentan no sólo una remisión clí-

nica hematológica, sino una remisión molecular. El trasplante de células progenitoras hemopoyéticas ha contribuido también a este fin y puede formar parte hoy en día de las opciones terapéuticas de un número minoritario de pacientes. No obstante, la conducta de observación y control (*watch and wait*) mantiene vigencia en casi las dos terceras partes de los pacientes al momento de debut sobre todo en los estadios de presentación indolentes no evolutivos.

Todos los esfuerzos de clasificación de riesgo evolutivo de estos pacientes, pueden ayudar a predecir el curso clínico de la enfermedad y repercutir en la decisión terapéutica.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

Las **indicaciones para el inicio de tratamiento** recomendadas por el *National Cancer Institute – sponsored working group* son²⁶:

- Insuficiencia medular progresiva: desarrollo o empeoramiento de la anemia y/o trombocitopenia.
- Adenomegalias masivas (> 10 cm) o progresiva.
- Esplenomegalia masiva (> 6 cm) o progresiva.
- Linfocitosis progresiva.
 - ✓ 50% de incremento en 2 meses.
 - ✓ Tiempo de duplicación linfocitaria < 6 meses.
- Síntomas sistémicos.*
 - ✓ Pérdida de peso > 10% en los 6 meses previos.
 - ✓ Fiebre > 38°C durante 2 o más semanas.
 - ✓ Fatigabilidad marcada.
 - ✓ Sudores nocturnos.
- Citopenias autoinmunes.
- Transformación: Richter o prolinfocítica.

* **Se deben excluir otras causas de tales síntomas, en especial, infección.**

Pueden iniciar tratamiento pacientes en etapas tempranas, asintomáticos, con factores de mal pronóstico que anticipen una evolución progresiva a corto plazo, formando parte de estudios clínicos. Iniciado el tratamiento el *National Cancer Institute – working group*²⁶, Cheson *et al*, (1996) recomienda la **valoración de la respuesta**:

Respuesta Completa:

Sin evidencia clínica de enfermedad durante 2 meses.
Ausencia de síntomas B.
Ausencia de adenopatías y/o hepatoesplenomegalia.
Linfocitosis < 4000/mm³.
Neutrófilos > 1500.
Hb > 11 g/dl (sin transfusiones).
Plaquetas > 100.000 (sin transfusiones).
MO con menos de 30% de infiltración y ausencia de nódulos linfoides.

Respuesta Parcial:

Descenso de por lo menos 50% de la linfocitosis en SP.
Reducción de por lo menos 50% en el tamaño de adenopatías o hepatoesplenomegalia.
Plaquetas y Hb igual al anterior, o aumento de 50% en sus valores (sin transfusiones).
Cambios desde el estadio C al A o B, o desde el B al A.
Si persisten nódulos linfoides en MO, se califica de respuesta nodular parcial.

Enfermedad progresiva:

Aumento en 50% o más de: linfocitosis y hepato esplenomegalia o su aparición.
Aumento de más del 50% de la suma de por lo menos 2 adenomegalias, una de las cuales debe ser mayor de 2 cm, o aparición de nueva adenopatía palpable.
Cambio desde el estadio A al B o C o desde el B al C.
Transformación a formas histológicas más agresivas.

Enfermedad estable, corresponde a los que no cumplen los criterios anteriores.

Remisión molecular, enfermedad residual mínima debe investigarse:

- ERM por citometría de flujo (panel: CD19/CD5/CD20 y CD79b). Puede detectar 1 célula en 10⁴ células normales²⁴, o
- ASO-PCR (real-time quantitative allele specific oligonucleotide PCR)²⁵.

La ERM positiva siguiendo a análogos purínicos, Ac monoclonales o autoTMO, es predictor de recaída clínica. Luego de alo-TPH, fundamentalmente en los semi ablativos, la ERM puede negativizarse en la evolución²⁷⁻³¹. La mayoría de los autores recalcan la necesidad de reconsiderar los criterios de remisión completa ya que los actuales, permiten considerable compromiso de MO.

TRATAMIENTO INICIAL

Se deben considerar:

- 1) **Factores del paciente:** edad, *performance–status*, comorbilidad y expectativas del paciente.
- 2) **Factores de la enfermedad:** intensidad de los síntomas–signos, estadio, factores de mal pronóstico.
- 3) **Tratamientos previos:** grado y duración de la respuesta, toxicidad y efectos secundarios y contraindicaciones.

Se debe considerar, al inicio del tratamiento, si se adoptará una estrategia paliativa, de control de síntomas, o si la meta será prolongar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida global tendiendo a la curación.

LLC EN ESTADIOS TEMPRANOS

(A DE BINET, no progresiva, bajo riesgo de RAI), sin indicaciones de tratamiento según criterios del NCI (1996).

FUNDAMENTOS

En pacientes asintomático el tratamiento puede ser diferido hasta la aparición de síntomas, el inicio de terapia en estos casos no tiene ventajas pronosticas (nivel de evidencia 1iiA del NCI).

El clorambucil, no está indicado como tratamiento inicial en estadios tempranos. (*Recomendación Grado A, nivel de evidencia la del NCI*). El French Co–operative Group on CLL³², no encuentra diferencias entre tratamiento inicial con clorambucil vs demorado en diferentes esquemas de dosificación No hubo deferencias de sobrevida (nivel de evidencia 1iiA del NCI).

Un meta análisis, de 2048 pacientes de 6 estudios de tratamiento con clorambucil con o sin prednisolona vs. tratamiento diferido, no mostró diferencias significativas en la sobrevida a 10 años³³ (nivel de evidencia 1iiA del NCI).

En el primer estudio francés, en la rama no tratada, un 51% de los pacientes progresaron y un 27% de los estadios A, murieron de su enfermedad.

Se requiere evaluar si en pacientes en estadio A, asintomáticos, con factores de mal pronóstico (citogenética, CD38, ZAP–70, forma no mutada del gen IgVH), el inicio temprano de tratamientos con alta tasa de RC y respuestas moleculares, se traducen en ventajas de sobrevida. Es aún incierto si el tratamiento inmediato con análogos purínicos y/o nuevos agentes es superior a “*watchful waiting*”.

LLC AVANZADA

Con criterios de inicio de tratamiento (B, C DE BINET, intermedio/alto riesgo DE RAI) O A progresiva. Los pacientes que responden a la terapia tienen ventajas de sobrevida en relación a los no respondedores.³⁴ Se analizarán los datos actuales de diferentes estudios para luego proponer una pauta de tratamiento.

• Agentes alquilantes: clorambucil vs. PQT

Los agentes alquilantes fundamentalmente el clorambucil asociado o no a la prednisona y la poliquimioterapia tipo CHOP, COP o CAP fueron durante años los tratamientos de alternativa de la LLC. Estudios con bajas dosis de clorambucil con o sin prednisona, mostraron respuestas globales entre 45–86%, no encontrándose ventajas de SLP ni SG con el agregado de prednisona³⁵. Tampoco hubo diferencias entre administración continua o intermitente de clorambucil.

Se comparó en 4 estudios randomizados, clorambucil vs. COP en 630 pacientes.^{36–39} Los tratados con COP presentaron mayor número de respuestas las que fueron más rápidas, pero sin diferencias en la sobrevida libre de progresión ni en la sobrevida global.

El Grupo Cooperativo Francés demostró en 1990, ventajas de sobrevida con el agregado de adriamicina en bajas dosis (CHOP modificado) frente al COP en LLC avanzada, sin tratamiento previo.³⁷

Es un meta–análisis de 2022 pacientes incluidos en 10 estudios, comparativos entre clorambucil con o sin prednisona, versus quimioterapia de combinación (en 6 estudios se utilizó adriamicina), mostró idéntica sobrevida a 5 años, de 48%, se utilizara o no adriamicina.³³ Por lo tanto, en LLC avanzada los regímenes de PQT que incorporan un antraciclínico no tienen ventajas de sobrevida comparado con un agente alquilante (nivel de evidencia 1iiA del NCI).

Cuando se evalúa en forma aleatorizada, altas dosis de clorambucil en 279 pacientes (intermitente 75 mg cada 4 semanas, o continua 15 mg/día) con prednisona, los que recibieron en forma continua presentaron mayor número de respuestas (70% vs. 30%) y mayor sobrevida media 6 años vs. 3 años $p < 0.01$.⁴⁰

En 228 no tratados previamente, se randomizaron a altas dosis de clorambucil a dosis fijas de 15 mg/día, o CHOP, 6 series.⁴¹ La rama clorambucil obtuvo mayor número de respuestas globales (89% vs. 75%), y más prolongada sobrevida (68 vs. 47 meses).

• Análogos purínicos

Fludarabina

La incorporación de los análogos de las purinas sobre todo la Fludarabina permitió cambios significativos en término de respuestas, desde los inicios de la década de los 90, constituye una droga de primera línea, en menores de 70 años, así como en pacientes en recaída o refractarios a otros tratamientos.

En primera línea se obtiene entre 70 a 80% de respuestas globales, con 30% de respuestas completas, con sobrevida media de 73 meses, utilizada como único agente, a dosis de 25 mg/m² i.v. durante 5 días, cada mes ⁴²(Keating et al, 1998). Respuestas tan elevadas no fueron reproducidas en estudios comparativos de fludarabina vs fludarabina ciclofosfamida.

El agregado de prednisona no ofrece ventajas de sobrevida ⁴³(O'Brien et al, 1993). Las respuestas con fludarabina oral (Anexo 1) son comparables a la vía i/v ⁴⁴(Boogaerts et al, 2001).

*Tres estudios fase III, en pacientes sintomáticos sin tratamientos previos demostraron la **superioridad de fludarabina en número de respuestas globales y completas y sobrevida libre de progresión comparada con CHOP, COP, CAP y clorambucil, aunque sin ventajas en sobrevida global (nivel de evidencia 1iiDii del NCI).***⁴⁵⁻⁴ *Los pacientes que fallaron al CAP, CHOP o clorambucil se cruzaban a la rama fludara, con buen número de respuestas. Las complicaciones infecciosas severas fueron menores con clorambucil.*

*En un seguimiento del MDACC el obtener RC, con fludarabina en monoterapia no tuvo correlación con sobrevida a largo plazo.*⁴⁸ *La incidencia de SMD/LAM relacionada a la terapia fué de 3.5% con fludara y clorambucil, 0.5% con fludara solo y 0% con clorambucil solo.*⁴⁹

Todos los estudios mostraron mayor toxicidad para fludarabina en especial infecciones por neutropenia, infecciones herpéticas, anemia hemolítica autoinmune (AHA) y trombocitopenia persistente. El mayor riesgo de infecciones puede persistir meses o años luego de finalizada la terapia con fludarabina. Se recomienda profilaxis contra *Pneumocystis carinii* por 6 a 12 meses con trimetoprima sulfametoxazol y contra herpes virus con aciclovir o valaciclovir.

*En un estudio del EORTC que compara fludarabina con clorambucil en altas dosis continuo, se obtuvieron iguales resultados ya sea en número de respuestas, duración de las mismas y sobrevida media.*⁵⁰

*En busca de mejorar la calidad de RC, SLP y SG, se estudió la combinación de **fludara ciclofosfamida** (Anexo 1). El Grupo Cooperativo del Este (ECOG) en conjunto con el US intergroup (ECOG 2997 study) ⁵¹y el German CLL Study Group⁵² han completado dos estudios fase III usando FC, se alcanza entre un **75 y un 94% de respuestas globales** con un claro aumento de la tasa de respuestas completas. El grupo alemán aleatorizó 375 pacientes sin tratamiento previo a recibir FC o fludarabina, obteniendo RC en 20% y 9%, SLP de 28,2 y 22,8 meses, respectivamente, destacando las ventajas de FC. Son necesarios los seguimientos a largo plazo antes de confirmar con certeza las ventajas de agregar ciclofosfamida. Además, la incidencia de SMD/LAM a largo plazo no se conoce (incrementada en los estudios de fludara más clorambucil).*

2-CdA (clarbidina)

Los estudios con clarbidina producen resultados comparables a los obtenidos con fludarabina en tratamiento de primera línea. El número de estudios es menor y el peso de la evidencia es mucho mayor para fludarabina, por lo que no se puede recomendar clarbidina como sustituto a fludarabina en tratamiento de primera línea en pacientes no tratados.

Anticuerpos monoclonales

Otro procedimiento que intenta aumentar el número de respuestas ha sido agregar a los regímenes basados en fludarabina, antiCD20. El rituximab modula las proteínas anti apoptóticas responsables de la resistencia a fludarabina. Fludarabina, a su vez, disminuye la expresión de las proteínas de superficie CD55 y CD59, responsables de la resistencia al complemento, sensibilizando la citotoxicidad mediada por complemento del rituximab. Tendrían por lo tanto, actividad sinérgica.

*En estudio fase II, el grupo del MDACC, en 224 pacientes sin tratamiento previo, recibieron **FCR, obtuvieron RC en el 70%, RNP en 15% y RP en 15%**, con una **respuesta global de 95%**. Por citometría de flujo (de dos colores) se observó **respuesta molecular, sin evidencia de ERM, en el 71% de 145 pacientes en RC evaluados** (menos de 1% de células CD5-CD19 fue considerado negativo). Los pacientes con ERM negativo tuvieron menos recaídas que los que tuvieron entre 1-4,5% o más de 5% (3,6%, 20% y 43% respectivamente), demostrando que **el obtener respuestas moleculares se correlaciona con mejor sobrevida**. Los que obtuvieron RNP y RP tuvieron similar tasa de recaída.*⁵³

*El CALGB realizó un estudio fase II en que randomizó 104 pacientes a recibir FR en esquema concurrente vs secuencial. La tasa de RC fue de 47% vs. 28% a favor del régimen concurrente. Los pacientes de la rama concurrente recibieron un promedio de 10 a 11 ciclos de rituximab vs 4 de la rama secuencial. No se objetivan diferencias entre las 2 ramas en la media de duración de la respuesta y de sobrevida con un seguimiento medio de 23 meses*⁵⁴

Cuando se compara en forma retrospectiva con pacientes que recibieron fludarabina sola, en

primera línea (CALGB 9011 y CALGB 9712),⁵⁵ se observó que las respuestas globales, RC, SLP y SG a 2 años fue de 84 vs. 63%, 38% vs. 20%, 67% vs. 45% y 93% vs. 81%, respectivamente. Si comparamos los resultados entre FR y FCR, a pesar del mayor número de RC para FCR, en el aun corto seguimiento, no se observan diferencias en sobrevida libre de progresión y SG.

Sólo el 33% de los pacientes en el estudio del MDACC, pertenecieron a estadios avanzados B y C de Binet, siendo la mayoría pacientes en etapas más tempranas, sin clara definición de riesgo. La población en este estudio fue joven para los promedios de esta enfermedad (58 años) lo que pudo incidir en las respuestas.

Los trabajos del MDACC muestran que la quimioinmunoterapia, tiene considerable actividad clínica con alta tasa de respuestas hematológicas y moleculares en LLC y aunque tratamientos curativos aun no se han alcanzado, al parecer tratamientos más agresivos prolongan las curvas de sobrevida. Los hallazgos de los estudios del MDACC y del CALGB son estudios fase II, no comparativos.

Actualmente se lleva a cabo un estudio fase III randomizado del grupo alemán que compara FC vs. FCR. El intergroup study examina en fase II diferentes regímenes de combinación: FCR, FR, FR seguido de mantenimiento con rituximab, FR seguido por consolidación con alemtuzumab o, con flavopiridol. Además, diferencia pacientes con el gen IgVH mutado y no mutado.

Ac Monoclonales en monoterapia

Rituximab

Requiere mayores dosis, aumento de la frecuencia de administración o de la duración del tratamiento para obtener respuestas comparables a otros linfomas indolentes.

Alemtuzumab

Actúa contra los antígenos de membrana de los linfocitos B y T normales y malignos de la LLC, constituye una herramienta terapéutica de rescate en aquellos pacientes refractarios a la fludarabina o en asociación con ella (**FLUCAM**). También se emplea como terapéutica de consolidación para erradicación de la enfermedad mínima residual en pacientes que se intenta obtener una respuesta molecular completa. La asociación de ambas drogas se fundamenta en el efecto citoreductor y antitumoral potente de la fludarabina con el efecto biológico activo del anticuerpo frente a la enfermedad mínima residual actuando sobre todo a nivel de sangre y médula ósea, más que en las masas ganglionares. Varios grupos la realizan posteriormente a la obtención de reducción de la carga tumoral con fludarabina asociada o no a la ciclofosfamida.

*Un estudio en fase II con alemtuzumab por vía s.c. 30 mg 3 veces por semana, durante 18 semanas o menos en 41 pacientes, obtuvo 81% de respuestas globales con 19% de respuestas completas, no siendo alcanzado la media del tiempo de falla al tratamiento (18 + meses).*⁵⁶

Alemtuzumab como **primera línea de tratamiento** alcanza elevado número de respuestas, pero los seguimientos son cortos y el beneficio sobre la terapia convencional no ha sido aun demostrado.

La administración subcutánea, reduce los efectos secundarios, sin pérdida de la eficacia terapéutica.¹⁶ (Anexo 1).

La reactivación de una viremia a CMV (aproximadamente en un 10% de los pacientes) se presenta como el elemento de mayor riesgo infeccioso y merece tratamiento con antivirales. Si sumado a la viremia existe fiebre, se plantea ganciclovir i.v. a dosis terapéuticas. La cuantificación de la carga viral de CMV (PCR cuantitativo) es aconsejable para decidir el beneficio de instaurar precozmente el tratamiento

Se recomienda en caso de reposición hematológica utilizar productos irradiados siguiendo al tratamiento con alemtuzumab.

Papel de los corticoides

No existe evidencia que los corticoides agregados a las diferentes líneas de tratamiento resulten de beneficio. Sin embargo en pacientes en estadio C de Binet en que se plantea el uso de clorambucil, se recomienda un curso inicial de prednisona. (Grado C de recomendación, nivel de evidencia IV, NCI).

TRATAMIENTO INICIAL, RECOMENDACIONES

Se podrá optar por alguno de los siguientes tratamientos (Anexo 1).

Fludarabina como único agente.

Fludarabina – ciclofosfamida (FC).

Según caso clínico factores pronósticos, calidad de vida:

Fludarabina – rituximab (FR). Grado B: nivel Ib de evidencia NCI.

Fludarabina – ciclofosfamida – rituximab (FCR). Grado B: nivel Ib de evidencia NCI.

Se debe descartar severo compromiso de la función renal y citopenias autoinmunes, que contraindicarían el uso de fludarabina.

Pacientes con contraindicaciones para el uso de fludarabina o enfoque paliativo.

Clorambucil, en pulsos o continuo \pm **prednisona** (grado A de recomendación, nivel de evidencia la NCI).

Ciclofosfamida \pm prednisona

PQT con o sin antraciclínicos (CVP, CHOP, miniCHOP, CAP). No existen ventajas de sobrevida (Grado A: nivel la de evidencia NCI).

RECOMENDACIONES DE ACUERDO AL OBJETIVO TERAPÉUTICO Y LA EDAD

LLC < 70 años

ESTADIOS A y B INDOLENTES, no evolutivos sin factores biológicos de mal pronóstico:

Observación y control.

ESTADIOS A EVOLUTIVO, B y C:

Fludarabina \pm Ciclofosfamida

Si EMR+:

- Considerar Alemtuzumab en pacientes seleccionados de alto riesgo
Considerar TPH en < 65 años:
 - Con donante compatible: alo–trasplante preferentemente de intensidad reducida
 - Si se logra RC, auto TPH con PHSP
- Fludarabina–Ciclofosfamida–rituximab (FCR) en pacientes seleccionados de alto riesgo

ESTADIOS A INDOLENTES, no evolutivos con factores de MAL PRONOSTICO

Observación y control.

Grupo de mal pronóstico: Del 17p IgVH no mutada, ZAP70 + Cd38 +: Se recomienda tratamiento igual que B y C.

Se recomienda el uso de Alemtuzumab o FLUCAM en pacientes con delección–mutación de p53, por su quimio resistencia.

LLC > De 75 años

Estadio A

Observación y control.

Estadio B indolente:

Observación y control

Estadio B evolutivo y C:

Clorambucil. MiniChOP.

Fludarabina vo.

Fludarabina–Cy.

LLC: De 70 a 75 años

En aquellos pacientes que tengan indicación de tratamiento de acuerdo a los criterios NCI, se tendrán en cuenta: el *performance status* del paciente, las comorbilidades asociadas, el estilo y expectativa de vida personal y la evaluación de factores pronósticos para decidir la alternativa terapéutica que mediará entre las pautas precedentes.

PAPEL DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) EN LA LLC COMO INTENSIFICACIÓN, LUEGO DE LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Si el paciente va a ser considerado para entrar en un protocolo de trasplante ya sea autólogo o alogénico semiablatoivo, debe ser elegido como tratamiento inicial aquel con mayor probabilidad de obtener respuestas completas, como los regímenes basados en fludarabina.

1. TRASPLANTE AUTÓLOGO

El TPH autólogo logra una alta tasa de RC e incluso moleculares, particularmente en pacientes con enfermedad quimiosensible y en RC previo al TPH. Prolonga las curvas de sobrevida en relación al tratamiento convencional, sin lograr un *plateau* de las mismas, por lo que el **TPH autólogo no es curativo en la LLC. Mejora el pronóstico en comparación al tratamiento convencional**, según estudios retrospectivos⁵⁷, estando en curso un estudio fase III comparativo de auto TMO vs. tratamiento convencional (MCR CLL 5/EBMT *Intergroup trial*). La mortalidad relacionada al trasplante oscila entre un 2 y 10%, un 65% a 94% están vivos a 4 años del TPH.^{58–65} En algunos estudios se señalan dificultades en la cosecha de *stem cells*, siendo recomendado esperar por lo menos 2 meses del último tratamiento con fludarabina.^{66,67} En pacientes con la forma mutada del gen IgVH se obtienen mejores resultados.⁶⁸ La forma no mutada o con citogenética de mal pronóstico (en especial 11q–) se acompañan de malos resultados, con menor probabilidad de adquirir ERM negativa, aunque mejores que con tratamiento convencional^{57,69}

Recomendación: pacientes < de 65 años de alto riesgo en RC o muy buena RP, trasplante con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPHSP).

Regímenes condicionantes, según protocolo del centro, BEAM o radioterapia.

Régimen de movilización puede usarse G-CSF o solo o asociado a quimioterapia.

Purga in vivo, se pueden usar Ac monoclonales pre-TMO y post TMO para el control de ERM.

Oportunidad. El momento óptimo para realizar TMO autólogo es tempranamente, una vez que esté indicado tratamiento, **luego de quimioterapia de primera línea** (MRC CLL 5). Si bien el beneficio del autoTMO vs. tratamiento convencional es más notorio en fases avanzadas de la enfermedad, en estas etapas, muchos pacientes no llegarían a recibirlo, ya sea por resistencia a la quimioterapia o dificultades en la cosecha de *stem cells*.

2. TRASPLANTE ALOGÉNICO

Se caracterizan por **alta mortalidad relacionada al trasplante** (17 a 50%), debida en su mayoría a GVHD aguda, toxicidad del régimen condicionante e infecciones. Esto ha determinado que en la evolución temprana post TMO, la sobrevida es mayor para el autólogo. Sin embargo en los **pacientes que sobreviven se observa en un 40 a 60%, un plateau en las curvas de sobrevida**, por lo que es **hasta el momento, la única modalidad de tratamiento potencialmente curativa en LLC**.

La mayoría de los datos son de pacientes con pesados tratamientos previos y muchos con enfermedad refractaria al momento del trasplante⁷⁰⁻⁷⁵. Las respuestas moleculares, con ERM negativa son más frecuentes que en el autólogo, y se producen a veces en la evolución alejada del trasplante, debido al efecto GVL⁷⁶. La infusión de linfocitos del donante ha resultado beneficiosa en el control de la enfermedad.

Recomendación: en pacientes seleccionados < de 60 años de **alto riesgo, o recaída post auto-TPH, con donante compatible relacionado**

3. TRASPLANTE ALOGÉNICO SEMI ABLATIVOS

Se recomienda en pacientes jóvenes menores de 60 años con donante histocompatible relacionado:

1. En los que se ha obtenido RC o muy buena RP.
2. Con RP, en el grupo de alto riesgo (17p, 11q. IgVH no mutados, ZAP 70 positivo, CD38+). El efecto injerto vs. leucemia puede superar el impacto pronóstico de la forma no mutada del gen IgVH^{77,78}.
3. En pacientes refractarios a planes de primera y segunda línea terapéutica, como terapéutica de rescate.

En estos regimenes la MRT es menor pero la morbilidad y mortalidad a largo plazo permanecen altas en pacientes más añosos y la GVHD crónica puede afectar la calidad de vida.⁷⁹⁻⁸³

Régimen condicionante predominan los basados fludarabina y rituximab.

Profilaxis de GVHD, según protocolo del centro. Se puede usar ciclosporina MTx, micofenolato mofetilo, tracolimus; el uso de CAMPATH 1H ha disminuido su incidencia, pero existe un mayor riesgo de mortalidad por infección (en especial CMV). La recuperación inmune y hematológica se compromete, así como el control de la enfermedad. Se le da gran importancia a la inmunomanipulación post trasplante, en especial el uso de rituximab, que se vio disminuye la incidencia de GVHD y potencia el efecto GVL.

En un estudio en 129 pacientes con enfermedades linfoproliferativas que recibieron TMO alogénico semiablato, condicionados con fludarabina y melfalán, no hubo diferencias en SG ni SLE, entre pacientes que recibieron Campath 1H más ciclosporina A o metotrexate más ciclosporina A para profilaxis de GVHD⁸⁴ (Perez-Simon *et al*, 2002).

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA O SUCESIVOS

No hay importantes estudios aleatorizados que comparen los tratamientos para pacientes en recaída o refractarios. La evidencia del beneficio proviene de la comparación con controles históricos, o de estudios de tratamientos de primera línea donde ante el fracaso de una rama se cruzaba a la otra.

El estadio clínico, los factores biológicos de mal pronóstico, el número de tratamientos previos y el tiempo de recaída con relación al último tratamiento, inciden en la respuesta a los tratamientos de segunda línea.

ALQUILANTES

Estrategia paliativa En los pacientes en que se aplicó una estrategia paliativa, pueden ser retratados con cloranbucil con buenas respuestas, aunque de menor calidad y duración, hasta que aparezca resistencia.

Recaída post fludarabina En pacientes con recaída post fludarabina, el tratamiento con cloranbucil logra sólo un 7% de respuestas globales.⁴⁷

AGENTES ALQUILANTES EN COMBINACIÓN

COP y CHOP en pacientes resistentes a cloranbucil. Las respuestas globales fueron de 13 a

27%, y de 38% en el estudio cooperativo francés, en que se cruzaron a CAP o CHOP los resistentes a fludarabina.⁴⁶

ANÁLOGOS PURÍNICOS

Fludarabina en pacientes que han recibido agentes alquilantes y que son aún sensibles a los mismos, tienen una tasa de respuestas comparables a los pacientes vírgenes de tratamiento. Cuando los pacientes son resistentes a los alquilantes las respuestas de salvataje con fludarabina son de 35 a 45%. Se han visto respuestas duraderas en 40% de pacientes que recibieron inicialmente CHOP.⁴⁶ Las guías NCI recomiendan fludarabina oral, en quienes han fallado a la primera línea con alquilantes⁸⁵ (National Institute of Clinical Excellence, 2001).

Los pacientes que **recibieron fludarabina inicialmente y transcurrió más de 1 año** del tratamiento **pueden volver a responder en 2/3 de los casos** a un nuevo curso de fludarabina, aunque son respuestas transitorias y la supervivencia no supera los 21 meses.

Todos los pacientes con LLC que fueron tratados con fludarabina, se vuelven en la evolución refractarios a la misma. La definición de refractariedad a fludarabina consiste en no respuesta inicial o respuesta con recaída o progresión dentro de los 6 meses de completado el tratamiento con fludarabina.

La combinación FC logra respuestas en 38% en pacientes refractarios a fludarabina sola.⁸⁶ Un 20% son refractarios a fludarabina al inicio del tratamiento con sobrevivencias menores a 1 año. No se ha confirmado la actividad de un análogo purínico cuando ocurre refractariedad a otro análogo.⁸⁷

ALTAS DOSIS DE METIL PREDNISOLONA

Existen pocos estudios publicados sobre su eficacia. En un estudio piloto, a dosis **de 1 g/m² x 5 días cada mes, en 25 pacientes, la respuesta global fue de 77%**, incluidos 5 de 10 pacientes con pérdida o mutación del gen p53. Resulta especialmente útil en pacientes con masas ganglionares en combinación con alemtuzumab, sobre todo, si existe disfunción del gen p53. No se debe usar en pacientes con úlcera gástrica duodenal en actividad y con precaución en diabéticos o insuficiencia cardíaca.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Alemtuzumab

En cinco estudios aleatorizados en **341 pacientes refractarios a fludarabina que recibieron alemtuzumab, las respuestas globales fueron de 39%, con 9,4% de RC y 30% de RP.** La supervivencia fue más prolongada que en controles históricos refractarios a fludarabina. Estudios **fase II muestran respuestas globales de 33 a 70%, tasas de RC de 0 a 50%**, siendo la duración de las respuestas de por lo menos 12 meses.

Alemtuzumab es un agente activo en pacientes en recaída o refractarios. Osterborg et al⁸⁸ (N 29, RG 42%, RC 4%, duración media 12 meses), Rawstron et al⁸⁹ (N 17, RG 70%, RC 50%), Stilgenbauer et al⁹⁰ (N 11, RG 55%, RC 18%), McCune et al⁹¹ (N 17, RG 46%, RC 31%), Rai et al⁹² (N 24, RG 33%, RC 0%, duración media 15,4 meses), Ferrajoli et al⁹³ (N 60, RG 35%, RC 13%, duración media 18 meses).

En un estudio del MDACC, Keating *et al*, en 92 pacientes resistentes a fludarabina, fueron predictores de buena respuesta los **bajos niveles de beta 2 microglobulina, plaquetas >50 x 10⁹/l y adenopatías < de 3 cm**, no ocurriendo RC con adenopatías > de 5 cm. Alemtuzumab puede ser eficaz en pacientes con mutaciones del gen p53 refractarios a los análogos purínicos.^{94,95}

Para una mejor tolerancia al alemtuzumab y disminuir los riesgos infecciosos, se recomienda administrar el alemtuzumab por vía subcutánea (Anexo 1).

Profilaxis anti *Pneumocitis carinii* con trimetoprima-sulfametoxazol, 2 a 3 veces por semana. **Antiviral herpes virus con aciclovir (hasta 2 comp. cada 8 horas).** Deberá continuarse de 2 a 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Monitorización de viremia a citomegalovirus por técnicas de PCR para detección precoz de CMV y suspensión transitoria del tratamiento y comienzo con drogas antivirales según cuadro clínico.

Si existe **clínica, o fiebre se recomienda el uso de ganciclovir iv a dosis terapéuticas.**

Se propicia el desarrollo de técnicas que cuantifique la carga viral por PCR, para mejor manejo de la intensidad y beneficio del tratamiento antiviral.

La **profilaxis antimicótica** con fluconazol está discutida. Queda a consideración de cada equipo. En combinación con fludarabina puede haber respuestas en pacientes refractarios a ambos agentes usados en forma separada.⁹⁶ El primer reporte fue en 36 pacientes multitratados, edad media de 61,6 años, en que 8 presentaban AHA1 o PTA. Se inició alemtuzumab a 30 mg día (llegando en forma escalonada) y fludarabina 30 mg/m² por 3 días, cada 28 días por 6 ciclos seguido por 30 mg i.v. de alemtuzumab. La respuesta global fue de 85%, con 29% de RC y 56% de RP. En 34 pacientes evaluados no se detectó ERM en 44%. Complicaciones infecciosas ocurrieron en 5 pacientes. Se ha observado mielosupresión prolongada en algunos pacientes.

La combinación Fludara/ alemtuzumab (FLUCAM) es factible, segura bien tolerada y con importante número de respuestas. Las mayores respuestas se observan en SP y MO. Actualmente, el estudio CAM 314 trial del MDACC compara fludara sola vs. fludara/alemtuzumab,

Rituximab

Como monoterapia en pacientes previamente tratados, tiene pobres respuestas, aun utilizados en dosis más altas que las habituales. Cuando se usa en combinación con fludarabina y ciclofosfamida, se obtienen buenos resultados. *En el estudio del MDACC, de Wierda y col⁹⁷, en que se trataron 177 pacientes resistentes (15 % habían recibido alquilantes solo, 59 % habían sido sensibles a regímenes que contienen fludarabina y 26% eran resistentes a fludarabina). Se obtuvieron 24% de respuestas completas (7% en los resistentes a fludarabina) y 74% de respuestas globales. La SLP y la SG fueron mejores ante repuestas por lo menos parciales, bajos niveles de beta 2 microglobulina, ausencia de cariotipos de alto riesgo o presencia aislada de 13q-.* Si bien el agregado de rituximab a fludarabina o FC mejora los resultados, tiene limitado control a largo plazo en los pacientes resistentes a fludarabina o con cariotipo de alto riesgo. La SLE y la SG fue de 6% y 58% en aquellos que recayeron en un período menor de 6 meses de haber recibido fludarabina vs. 33% y 77% en los que recayeron en un período mayor a 6 meses. En este grupo además, 43% presentaron mutación o delección del gen p53.

La quimioinmunoterapia puede alcanzar respuestas en pacientes en que la quimioterapia o inmunoterapia solas, no la obtienen.

RECOMENDACIONES EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y SUCESIVOS

Depende siempre del objetivo terapéutico.

1. En tratamiento paliativo en pacientes añosos.

1.1. Recaída luego de respuesta a dosis convencionales de cloranbucil: nuevo curso del mismo (Grado B de recomendación: nivel II b de evidencia, NCI)

1.2 Pacientes refractarios a cloranbucil:

Fludarabina v.o.

Fludarabina – Ciclofosfamida v.o.

En los que no pueden recibir fludarabina: CVP y CHOP (Grado B de recomendación: nivel II b de evidencia, NCI).

2. Enfermedad progresiva luego del 1 año de administrarse fludarabina:

2.1. Fludarabina (Grado B de recomendación: nivel II b de evidencia, NCI).

2.2. Fludarabina/ciclofosfamida.

2.3. Fludarabina/ciclofosfamida/rituximab.

3. Enfermedad progresiva antes del 1 año de administrarse fludarabina:

3.1. Fludarabina/ciclofosfamida (Grado B de recomendación: nivel II b de evidencia, NCI)

3.2. Fludarabina/ciclofosfamida/rituximab.

3.3. Alemtuzumab como tratamiento de consolidación en pacientes en que se obtiene RC con persistencia de EMR o **mantenimiento**^{98,99}. (En investigación clínica, se estudia su administración a dosis menores a las empleadas en estudios previos, al parecer con similar eficacia, y en mantenimiento a intervalos dependientes de la linfocitosis, ya que esta es determinante de la farmacocinética de la droga. Mayor vida media a menor linfocitosis).

4. Pacientes refractarios a fludarabina o fludara/ciclofosfamida:

4.1. Alemtuzumab: en pacientes menores de 65 años, con elementos biológicos de mal pronóstico, **sin adenopatías bulky** (Grado B de recomendación, nivel 2b de evidencia, NCI). En pacientes con adenopatías bulky se recomienda una cito reducción previa con PQT: CVP, ChoOP. Altas dosis de metil prednisolona más alemtuzumab es muy eficaz en este marco.

4.2. Alemtuzumab + fludarabina con o sin ciclofosfamida.

4.3. Rituximab + fludarabina, con o sin ciclofosfamida (Grado B de recomendación, nivel 2b de evidencia, NCI).

4.4. Alemtuzumab como tratamiento de mantenimiento. (En investigación clínica, de acuerdo a casos particulares).

5. Trasplante.

5.1. Trasplante autólogo TPSP, en pacientes menores de 60 años con respuestas completas o muy buenas respuestas parciales. Si las respuestas completas son moleculares se recomienda la criopreservación de células progenitoras hemopoyéticas y la consolidación con autotrasplante.

5.2. Trasplante alogénico en pacientes jóvenes, con buen performance–status, con enfermedad de mal pronóstico, antes del desarrollo de quimioresistencia y en refractarios.

5.3. TMO alogénico semiablativo Se preferirá al TPH alogénico convencional.

- **Regímenes condicionantes** dependerán de cada Centro, se recomiendan aquellos basados en fludarabina (\pm rituximab).
- **Inmunomanipulación post trasplante** el uso de rituximab, disminuye la incidencia de GVHD y potencia el efecto inmunológico GVL⁹⁸ (en fase de investigación)

OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Esplenectomía:

- Esplenomegalia masiva sintomática.
- Citopenias refractarias, autoinmunes.
- Hiperesplenismo.

La mortalidad operatoria se sitúa entre 1,5 – 9% con una morbilidad (en especial infecciones) de 26–54%.^{100–104} En pacientes, la mayoría quimiorrefractarios, en que se realizó esplenectomía para mejorar anemia o trombocitopenia, la respuesta fue de 50–77% y 61–88% respectivamente, en general durables (3 años).

Radioterapia. Paliativa o complementaria.

Irradiación esplénica, en pacientes con esplenomegalia sintomática que no responden a quimioterapia y está contraindicada la esplenectomía. 50–90% experimentan reducción del tamaño del bazo, con alivio del dolor, incluso con remisión hematológica en una serie.³⁶

Reducción de masas ganglionares bulky. Se puede obtener respuesta en un 81% de los pacientes con dosis de 4 Gy.¹⁰⁵ Bajas dosis en lugar de dosis convencionales pueden ser suficientes en paliar síntomas debidos a masas nodales, con menor toxicidad.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

Las complicaciones infecciosas son frecuentes en la LLC, con una incidencia de 0,26 – 0,47 por paciente por año, siendo responsable del 50% de las muertes en esta enfermedad. El reconocimiento precoz de las infecciones y la indicación de tratamiento apropiado es crítica para la supervivencia en estos pacientes. Los factores que predisponen a las infecciones se relacionan con la enfermedad y con los tratamientos.

Se destacan: hipogammaglobulinemia, neutropenia, alteración funcional de células T y NK y complemento.¹⁰⁶ El riesgo es mayor, a mayor edad y estadios más avanzados y en pacientes en tratamiento con análogos purínicos que para alquilantes. La tasa de infección luego de fludarabina puede ser entre 80–90% en pacientes con pesados tratamientos previos y refractarios a fludarabina.¹⁰⁷

Los agentes más frecuentes son:

1. Bacterias (*Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus*) con afección respiratoria, pielonefritis, sepsis, tejidos blandos y tracto urogenital.
2. Hongos (candidiasis).
3. Virus (herpes zoster).
4. Infecciones oportunistas (*Pneumocystis carinii*) han aumentado desde la introducción de fludarabina, altas dosis de metil prednisolona y alemtuzumab⁴⁹ (Morrison, 2001).

PROFILAXIS

Contra:

- ***Pneumocystis carinii*** con trimetoprima–sulfametoxazol o pentamidina en nebulización se recomienda de rutina en todos los pacientes que reciben análogos purínicos o alemtuzumab, debiéndose continuar por un período mínimo de 6 meses luego de finalizar los tratamientos (Grado C de recomendación; nivel IV de evidencia, NCI).
- **Herpes zoster/simple y micosis** con aciclovir y fluconazol, para pacientes que reciben análogos purínicos o alemtuzumab, particularmente si hubo una historia previa de infección herpética o micótica.
- **Candidiasis** con fluconazol en pacientes que reciben altas dosis de metilprednisolona.
- **Reactivación de CMV**, en el 10% de los pacientes tratados con alemtuzumab. Se recomienda efectuar PCR para citomegalovirus semanal y ante la positividad, diferir tratamiento, control y según cuadro clínico iniciar antivirales del tipo del ganciclovir i.v. o valganciclovir v.o. Puede reiniciarse terapia con alemtuzumab una vez negativizado el PCR.
- **Gammaglobulina i.v.** (Ig i.v.). Los pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes deben ser tratados con Ig i.v. profiláctica periódica. (Grado A de recomendación: nivel Ib de evidencia, NCI). En un estudio doble ciego aleatorizado con 84 pacientes con niveles de IgG menor al 50% del límite inferior normal o historia de una o más infecciones, recibieron Ig i.v. 400 mg/kg cada 3 semanas por un año o placebo.¹⁰⁸ Los que recibieron Ig i.v. tuvieron significativamente menos infecciones bacterianas (23 vs. 42 – P = 0.01) e inicio más tardío de la primera infección durante el período del estudio. No se encontró beneficio en la supervivencia, la administración crónica de Ig i.v. es cara y beneficio a largo plazo

mayor a 1 año no ha sido probado. Se han visto iguales resultados con dosis menores.^{109,111} Ningún estudio ha demostrado efectos sobre la incidencia de infecciones virales, micóticas ni sobrevida global.¹¹²

La inmunización ha tenido una respuesta subóptima¹¹³. No se conoce el beneficio de la vacunación contra patógenos comunes. Se recomienda vacunación anual contra la gripe, siendo incierto el beneficio. Debe tenerse en cuenta la inmunosupresión vinculada a tratamientos (alen-tuzumab, post trasplante, etc.) que disminuyen la eficacia de la vacunación, y el tipo de vacunas (gérmenes muertos o atenuados).

Se debe educar acerca del riesgo de infecciones y de consulta médica precoz ante síntomas orientadores

Tratamiento: deben utilizarse antibióticos de amplio espectro contra los gérmenes más comunes, según protocolo de infecciones del centro, tan pronto sean obtenidos los cultivos.

CITOPENIAS AUTOINMUNES

La anemia hemolítica autoinmune por Ac calientes ocurre en 4–40%, el PTA en 1–2% y la aplasia pura de serie roja en menos de 1%.¹¹⁴ Estas complicaciones ocurren más frecuentemente en el curso de la enfermedad y en especial en estadios avanzados.

La incidencia de AHAI en pacientes tratados con fludarabina de inicio es del 2% y alcanza más de 20% en pacientes con pesados tratamientos previos¹¹⁵.

El tratamiento de la AHIA por Ac calientes y el PTA se efectúa según las guías de tratamiento de las formas idiopáticas de estas afecciones (Grado C de recomendación: nivel IV de evidencia, NCI).

Las citopenias autoinmunes siguiendo a análogos de las purinas son frecuentemente severas y pueden ser fatales.¹¹⁶ La reexposición a fludarabina genera hemólisis recurrente, aunque se ha informado de pacientes que la han tolerado bajo tratamiento con ciclosporina A. En pacientes que han sufrido una citopenia autoinmune vinculada a tratamiento con análogos purínicos, se recomienda evitar el retratamiento con estas drogas (Grado B de recomendación; nivel IIa de evidencia, NCI). El riesgo de AHAI en pacientes con prueba de Coombs directa positiva sin hallazgo de hemólisis que se exponen a análogos purínicos no se conoce. Se recomienda su uso se haga con mucha precaución, debiendo monitorizar regularmente los niveles de hemoglobina y la prueba de Coombs, así como los elementos de la hemólisis.

La aplasia pura de la serie roja puede ser tratada con esteroides y ciclosporina A.

Según estudios recientes, rituximab ha sido eficaz en el tratamiento de estas tres citopenias autoinmunes, refractarias a otros tratamientos.^{117–119}

TRANSFORMACIÓN LINFOMATOSA (SÍNDROMES DE RICHTER)^{120–122}

La incidencia de linfomas no Hodgkin es de 5 a 10%, ya sea en forma concurrente con el diagnóstico de la LLC, o más frecuentemente en la evolución. El pronóstico es muy malo, con sobrevida media inferior a 1 año, aunque un 20% puede vivir más de 5 años con PQT agresiva.

Se deberá tener en cuenta este diagnóstico ante la presencia de: adenopatías de crecimiento progresivo, masas abdominales, compromiso extranodal, fiebre y pérdida de peso, duplicación de los niveles de LDH.^{120–122}

La mayoría de los casos corresponden a linfomas difusos a grandes células, aunque hasta un 10–15% se presentan células Reed–Sternberg like. Los linfomas surgen de la transformación de la clona leucémica, o son clonalmente no relacionados. Ha sido detectado el virus de Epstein–Barr en las células Reed–Sternberg like, en pacientes tratados con análogos purínicos.

No puede ser recomendado ningún tratamiento estándar para la transformación linfomatosa en la LLC, siendo la mayoría de los reportes de tratamiento de pobres resultados (Grado C de recomendación: nivel 1V de evidencia, NCI). Así, se han usado regímenes similares al CHOP o incluso ABVD en aquellas formas con células R–S like.^{120–122}

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Es poco frecuente, siendo su incidencia de 1 en 300 pacientes, tratados con quimioterapia por enfermedad bulky. Se previene controlando la uricemia, adecuando la hidratación, el balance hidroelectrolítico y si fuera necesario en casos de hiperleucocitosis marcada, leucaféresis previa al tratamiento.

ANEXO 1

Fludarabina 25 mg/m² i.v. durante 5 días, cada mes

Fludarabina oral 40 mg/m²/día v.o. x 5, cada 4–6 semanas,

FC

Fludarabina 30 mg/m² D1–3 i.v.

Ciclofosfamida 250 mg/m² D1–3 i.v.

Fludarabina – rituximab (FR)

Rituximab 375 mg i.v. día 1.

Fludarabina 25 mg/m² i.v. durante 5 días.

Fludarabina – ciclofosfamida – rituximab (FCR)

Rituximab 375 mg i.v. día 1

Fludarabina 25 mg/m² i.v. días 1–3

Ciclofosfamida 250 mg/m² i.v. días 1–3.

Alentuzumab i.v. ascenso programado en la primera semana (3, 10 y 30 mg i.v.) **la primera semana** (con premedicación: difenhidramina, paracetamol e hidrocortisona). 30 mg i.v. 3 veces por semana hasta un total de 8 a 12 semanas o máxima respuesta *tolerada*.

Alentuzumab s.c. 30 mg 3 veces por semana, durante 18 semanas.

- **La primera semana se puede comenzar con 10 mg** y luego pasar a 30 mg según esquema (con premedicación: difenhidramina y paracetamol).
Se administrará la mitad de la dosis en una inyección subcutánea en cada muslo.
- Se recomiendan protocolos que contemplen **tratamiento en dosis progresivamente descendentes de acuerdo a respuesta y tolerancia**.
30 mg 3 veces por semana hasta remisión parcial.
30 mg dos veces por semana por un periodo de entre 2 a 4 semanas.
30 mg una vez por semana hasta completar por 4 semanas.
30 mg una vez por mes por lo menos por 6 a 12 meses (o hasta alcanzar la RC molecular)

PROFILAXIS

Anti *Pneumocitis carinii*: trimetoprima–sulfametoxazol, 2 a 3 veces por semana.

Herpes virus con: aciclovir (hasta 2 comp. cada 8 horas).

Deberá continuarse hasta 2 – 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Monitorización de viremia a citomegalovirus por técnicas de PCR para detección precoz de CMV y comienzo con drogas antivirales.

Valganciclovir via oral, 900 mg/día como tratamiento preventivo de viremia positiva o mantenimiento.

Si existe **clínica, o fiebre, ganciclovir i.v. a dosis terapéuticas 5 mg/kg/día**.

Se propicia el desarrollo de técnicas que cuantifique la carga viral por PCR, para mejor manejo de la intensidad y beneficio del tratamiento antiviral.

La **profilaxis antimicótica**. Queda a consideración de cada equipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sgambati, M.T., Linet, M.S., & Devesa, S.S. (2001) Chronic Lymphocytic Leukemia: Epidemiological, Familial, and Genetic Aspects. Chronic Lymphoid Leukemias (ed. by B. D. Cheson), pp. 33–62. Marcel Dekker, New York.
2. Rawstron, A.C., Yuille, M.R., Fuller, J., Cullen, M., Kennedy, B., Richards, S.J., Jack, A.S., Matutes, E., Catovsky, D., Hillmen, P., & Houlston, R.S. (2002) Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. *Blood*, 100, 2289–2290.
3. Yuille, M.R., Houlston, R.S., & Catovsky, D. (1998) Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*, 12, 1696–1698.
4. Rawstron, A.C., Green, M.J., Kuzmicki, A., Kennedy, B., Fenton, J.A.L., Evans, P.A.S., et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of “indolent” chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 2002;100:635–59.
5. Montserrat, E. Role of auto- and allotransplantation in B-CLL chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 18 (2004) 915–926.
6. Damle, R.N., Wasil, T., Fais, F., Ghiotto, F., Valetto, A., Allen, S.L., Buchbinder, A., Budman, D., Dittmar, K., Koltz, J., Lichtman, S.M., Schulman, P., Vinciguerra, V.P., Rai, K.R., Ferrarini, M., & Chiorazzi, N. (1999) Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 94, 1840–1847.
7. Hamblin, T.J., Orchard, J.A., Ibbotson, R.E., Davis, Z., Thomas, P.W., Stevenson, F.K., & Oscier, D.G. (2002) 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*, 99, 1023–1029.
8. Ibrahim, S., Keating, M., Do, K.A., O'Brien, S., Huh, Y.O., Jilani, I., Lerner, S., Kantarjian, H.M., & Albitar, M. (2001) CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 98, 181–186.
9. Ghia, P., Guida, G., Stella, S., et al. : The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood* 101(4) 1262–9, 2003.
10. Hamblin, T.J., Davis, Z., Gardiner, A., Oscier, D.G., & Stevenson, F.K. (1999) Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 94, 1848–1854.
11. Tobin, G., Thurnberg, U., Johnson, A., Thorn, I., Soderberg, O., Hultdin, M., Botling, J., Enblad, G., Sallstrom, J., Sundstrom, C., Roos, G., & Rosenquist, R. (2002) Somatic mutated Ig VH3–21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 99, 2262–2264.
12. Crespo, M., Bosch, F., Villamor, N., Bellosillo, B., Colomer, D., Rozman, M., Marce, S., Lopez-Guillermo, A., Campo, E., & Montserrat, E. (2003) ZAP-70 Expression as surrogate for immunoglobulin–variable region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl. J Med*, 348, 1764–1775.
13. Orchard, J.A., Ibbotson, R.E., Davis, Z., et al.: ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 363 (9403): 105–11, 2004.
14. Rassenti, L.Z., Huynh, L., Toy, T.L., et al. : ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 351 (9) : 893–901, 2004.
15. Dohner, H., Stilgenbauer, S., Benner, A., Leupolt, E., Krober, A., Bullinger, L., Dohner, K., Bentz, M., & Lichter, P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2000; 343, 1910–1916.
16. Krober, A., Seiler, T., Benner, A., Bullinger, L., Bruckle, E., Lichter, P., Dohner, H., & Stilgenbauer, S. (2002) V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 100, 1410–1416.
17. Oscier, D.G., Gardiner, A.C., Mould, S.J., Glide, S., Davis, Z.A., Ibbotson, R.E., Corcoran, M.M., Chapman, R.M., Thomas, P.W., Copplestone, J.A., Orchard, J.A., & Hamblin, T.J. (2002) Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood*, 100, 1177–1184.
18. Di Raimondo, F., Giustolisi, R., Lerner, S., Cacciola, E., O'Brien, S., Kantarjian, H., & Keating, M.J. Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine. *Ann Oncol*, 2001; 12, 621–625.
19. Knäuf, W.U., Ehlers, B., Mohr, B., Thiel, E., Langenmayer, I., Hallek, M., Emmerich, B., Adorf, D., Nerl, C., & Zwingers, T. (1997) Prognostic impact of the serum levels of soluble CD23 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 89, 4241–4242.
20. Schwarzmeier, J.D., Shehata, M., Hilgarth, M., Marschitz, I., Louda, N., Hubmann, R., & Greil, R. (2002) The role of soluble CD23 in distinguishing stable and progressive forms of B-chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 43, 549–554.

21. Hallek, M., Langenmayer, I., Nerl, C., Knauf, W., Dietzfelbinger, H., Adorf, D., Ostwald, M., Busch, R., Kuhn-Hallek, I., Thiel, E., & Emmerich, B. (1999) Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 93, 1732-1737.
22. Dohner, H., Fischer, K., Bentz, M., Hansen, K., Benner, A., Cabot, G., Diehl, D., Schlenk, R., Coy, J., Stilgenbauer, S. (1995) p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemia. *Blood*, 85, 1580-1589.
23. Byrd, J.C., Smith, L., Hackbarth, M.L., Flinn, I.W., Young, D., Proffitt, J.H., & Heerema, N.A. (2003c) Interphase cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia may predict response to rituximab. *Cancer Res*, 63, 36-38.
24. Rawstron, A.C., Kennedy, B., Evans, P.A., Davies, F.E., Richards, S.J., Haynes, A.P., Russell, N.H., Hale, G., Morgan, G.J., Jack, A.S., & Hillmen, P. (2001) Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood*, 98, 29-35.
25. Pflitzner, T., Reiser, M., Barth, S., Borchmann, P., Schulz, H., Schinkothe, T., Oberhauser, F., Wessels, J., Tur, M., Diehl, V., & Engert, A. (2002) Quantitative molecular monitoring of residual tumor cells in chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Hematol.*, 81, 258-266.
26. Cheson, B.D., Bennett, J.M., Grever, M., Kay, N., Keating, M.J., O'Brien, S., & Rai, K.R. (1996) National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*, 87, 4990-4997.
27. Esteve, J., Villamor, N., Colomer, D., & Montserrat, E. (2002) Different clinical value of minimal residual disease after autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 99, 1873-1874.
28. Dreger, P., Ritgen, M., Böttcher, S., Schmitz, N., and Kneba, M. The prognostic impact of minimal residual disease assessment after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: is achievement of molecular remission worthwhile? *Leukemia* (2005) 19, 1135-1138.
29. Mattson, J., Uzunel, M., Remberger, M., et al. Minimal residual disease is common after allogeneic stem cell transplantation in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia and may be controlled by graft-versus-host disease. *Leukemia* (2000) 14, 247-254.
30. Esteve, J., Villamor, N., Colomer, D., et al. Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: different outcome after autologous and allogeneic transplantation and correlation with minimal residual disease status. *Leukemia* (2001) 15, 445-451.
31. Esteve, J., Villamor, N., Colomer, D., & Montserrat, E. Different clinical value of minimal residual disease after autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (2002) 99(5) 1873-4.
32. Dighiero, G., Maloum, K., Desablens, B., Cazin, B., Navarro, M., Leblay, R., Leporrier, M., Jaubert, J., Lepeu, G., Dreyfus, B., Binet, J.L., & Travade, P. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1506-1514.
33. CLL Trialists' Collaborative Group (1999) Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Meta-analysis of the Randomized Trials. *CLL Trialists' Collaborative Group. J. of National Cancer Inst.*, 91, 861-868.
34. Robak, T., Blonski, J.Z., Kasznicki, M., Blasinska-Morawiec, M., Krykowski, E., Dmoszynska, A., Mrugala-Spiwak, H., Skotnicki, A.B., Nowak, W., Konopka, L., Ceglarek, B., Maj, S., Dwilewicz-Trojaczek, J., Hellmann, A., Urasinski, I., Zdziarska, B., Kotlarek-Haus, S., Potoczek, S., & Grieb, P. (2000) Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*, 96, 2723-2729.
35. Han, T., Ezdinli, E.Z., Shimaoka, K., & Desai, D.V. (1973) Chlorambucil vs. combined chlorambucilcorticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 31, 502-508.
36. Catovsky, D., Richards, S., Fooks, J., & Hamblin, T. (1991) CLL trials in the United Kingdom. The Medical Research Council CLL Trials 1, 2, 3. *Leuk. Lymphoma*, suppl, 105-107.
37. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia (1990) A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage A chronic lymphocytic leukaemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Blood*, 75, 1422-1425.
38. Montserrat, E., Alcalá, A., Parody, R., Domingo, A., García-Conde, J., Bueno, J., Ferran, C., Sanz, M.A., Giral, M., Rubio, D., & . (1985) Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Cancer*, 56, 2369-2375.
39. Raphael, B., Andersen, J.W., Silber, R., Oken, M., Moore, D., & Bennett, J. (1991) Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone as an initial treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a long term follow up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomised clinical trial. *J. Clin. Oncol.*, 9, 770-776.
40. Jaksic, B. & Brugiatelli, M. (1988) High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL--IGCI CLL-01 trial. *Nouv Rev Fr Hematol.*, 30, 43740. Jaksic, B. & Brugiatelli, M. (1988) High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL--IGCI CLL-01 trial. *Nouv Rev Fr Hematol.*, 30, 437-442.
41. Jaksic, B., Brugiatelli, M., Krcl, I., Losonczy, H., Holowiecki, J., Planinc-Peraica, A., Kusec, R., Morabito, F., Iacopino, P., & Lutz, D. (1997) High dose chlorambucil 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 for Chemo-Immunotherapy, Vienna. Cancer*, 79, 2107-2114.
42. Keating, M.J., O'Brien, S., Lerner, S., Koller, C., Beran, M., Robertson, L.E., Freireich, E.J., Estey, E., & Kantarjian, H. (1998) Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood*, 92, 1165-1171.
43. O'Brien, S., Kantarjian, H., Beran, M., Smith, T., Koller, C., Estey, E., Robertson, L.E., Lerner, S., & Keating, M. (1993) Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. *Blood*, 82, 1695-1700.
44. Boogaerts, M.A., Van Hoof, A., Catovsky, D., Kovacs, M., Montillo, M., Zinzani, P.L., Binet, J.L., Feremans, W., Marcus, R., Bosch, F., Verhoef, G., & Klein, M. (2001) Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 19, 4252-4258.
45. Johnson, S., Smith, A.G., Loffler, H., Osby, E., Juliusson, G., Emmerich, B., Wyld, P., & Hiddemann, W. (1996) Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for the treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet*, 347, 1432-1438.
46. Leporrier, M., Chevret, S., Cazin, B., Boudjerra, N., Feugier, P., Desablens, B., Rapp, M.J., Jaubert, J., Autrand, C., & Divon, P., Dreyfus, B., Maloum, K., Travade, P., Dighiero, G., Binet, J.L., & Chastang, C. (2001) Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*, 98, 2319-2325.
47. Rai, K.R., Peterson, B.L., Appelbaum, F.R., Kolitz, J., Elias, L., Shepherd, L., Hines, J., Threette, G.A., Larson, R.A., Cheson, B.D., & Schiffer, C.A. (2000) Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 343, 1750-1757.
48. Keating, M.J., Flinn, I., Jain, V., Binet, J.L., Hillmen, P., Byrd, J., Albitar, M., Brettman, L., Santabarbara, P., Wacker, B., & Rai, K.R. (2002b) Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 99, 3554-3561.
49. Morrison, V.A. (2001) Infections in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Pathogenesis, Spectrum and Therapeutic Approaches. *Chronic Lymphoid Leukemias* (ed. by B. D. Cheson), pp. 505-523. Marcel Dekker, New York. Morrison, V.A., Rai, K.R., Peterson, B.L., Kolitz, J.E., Elias, L., Appelbaum, F.R., Hines, J.D., Shepherd, L., Larson, R.A., & Schiffer, C.A. (2002) Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J. Clin. Oncol.*, 20, 3878-3884.
50. Jaksic, B., Brugiatelli, M., & Suci, S. (2000) Fludarabine versus high-dose continuous chlorambucil in untreated patients with B-CLL: results of CLL1 EORTC randomized trial. *Hematol. Cell Ther*, 42.
51. Eichhorst, B.F., Bush, R., Hopfinger, G., et al. Fludarabine plus cyclophosphamide (FC) induces higher remission rates and longer progression free survival (PFS) than fludarabine (F) alone in first line therapy of advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a phase III study (CLL4 protocol) of the German CLL Study Group (GCLLGS). *Blood* 102:72a, 2003(abstr 243).
52. Flinn, I.W., Kumm, E., Grever, M.R., et al.: Fludarabine and cyclophosphamide produces a higher complete response rate and more durable remission than fludarabine in patients with previously untreated CLL: Intergroup Trial E2997. *Blood* 104:139a, 2004 (abstr 475).
53. Keating, M.J., O'Brien, S., Abitar, M., et al. Early results of a chemo immunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol* 23: 4079-4088, 2005.
54. Byrd, J.C., Peterson, B.L., Morrison, V.A., Park, K., Jacobson, R., Hoke, E., Vardiman, J.W., Rai, K., Schiffer, C.A., & Larson, R.A. (2003b) Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*, 101, 6-14.
55. Byrd, J.C., Peterson, B.L., et al.: Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 105 (1): 49-53, 2005.
56. Lundin, J., Kimby, E., Björkholm, M., Broliden, P.A., Celsing, F., Hjalmar, V., Mollgard, L., Rebello, P., Hale, G., Waldmann, H., Mellstedt, H., & Osterborg, A. (2002) Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*, 100, 768-773.
57. Dreger, P., Stilgenbauer, S., Benner, A., et al. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: A risk-matched analysis based on the VH gene mutational status. *Blood* 103:2850-2858, 2004.
58. Rabinow, S.N., Soiffer, R.J., Gribben, J.G., et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 82: 1366-1376.
59. Khouri, I.F., Keating, M.J., Vriesendorp, H.M., et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *J. Clin. Oncol* 1994; 12:748-58.
60. Khouri, I., Keating, M.J., Champlin, R.E. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 454-9.
61. Pavletic, Z.S., Bierman, P.J., Vose, J.M., et al: High incidence of relapse after autologous stem-cell transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Ann Oncol* 9:1023-1026, 1998.
62. Dreger, P., Van Biezen, A., Brand, R., et al: Prognostic factors for survival after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia (CLL): The EBMT experience. *Blood* 96:482a, 2000 (abstr 2071).
63. Montserrat, E., Esteve, J., Schmitz, N., et al. Autologous stem cell transplantation for CLL: analysis of the impact on overall survival in 107 patients from the International Project for CLL/Transplants. *Blood* 1999; 92(Suppl, 1): 397a.
64. Dreger, P., von Neuhoff, N., Sonnen, R., et al. Feasibility and efficacy of early autologous stem cell transplantation for poor-risk CLL. *Blood* 2000; 96: 483a.
65. Donald W Milligan, Savio Fernandes, Ankit Dasgupta, Estella Matutes et al. 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.

66. Michallet, M. Thiebaut, A. Dreger, P. et al. Peripheral Blood stem cell (PBSC) mobilization and transplantation after fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a report of the European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) CLL subcommittee on behalf of the EBMT Chronic Leukaemias Working Party (CLWP). *British Journal of Haematology*, 108, 595–601.
67. Lysak D, Kozka V et al. Mobilization of peripheral blood stem cell in CLL patients after front-line fludarabine treatment. *Ann Hematol*. 2005 Jul; 84(7): 456–61.
68. Ritgen, M., Lange, A., Stilgenbauer, S., Dohner, H., Bertscher, C., Bosse, H., Stühr, A., Kneba, M., & Dreger, P. (2003) Unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status remains an adverse prognostic factor after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 101, 2049–2053.
69. Stilgenbauer, S., Neuhoff, N., Bullinger, L., Krober, A., Lichter, P., Dreger, P., & Dohner, H. (2000) Deletion 11q23 identifies B-CLL patients at high risk for molecular disease persistence after high dose therapy and autografting. (Abstract). *Blood*, 96, 715a.
70. Michallet M, Brand R, Dreger P et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for chronic lymphocytic leukemia (CLL): results and prognostic factors for survival after transplantation. Analysis from EBMT registry. *Blood* 2000; 96 (Suppl. 1): 205a.
71. Horowitz MM, Montserrat E, Soboconski K et al. Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) for chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2000; 96 (Suppl. 1): 522a.
72. Doney KC, Chauncey T, Appelbaum FR, Seattle Bone Marrow Transplant Team. Allogeneic related donor hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 817823.
73. Khouri I, Keating MJ, Saliba R et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic transplantation. *Cytotherapy* 2002; 4: 217–221.
74. Khouri I, Keating MJ, Saliba R et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic transplantation. *Cytotherapy* 2002; 4: 217–221.
75. Pavletic ZS, Arrowsmith ER, Bierman PJ et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for B cell chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 7177722.
76. Dreger, P., Ritgen, M., et al. The prognostic impact of minimal residual disease assessment after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: is achievement of molecular remission worthwhile? *Leukemia* (2005) 19, 1135–1138.
77. Moreno C, Colomer D, Villamor N et al. Allogeneic, but not autologous, stem-cell transplantation overcomes the negative impact of unmutated VH genes in patients with CLL. *Blood* 2003; 102: 152a.
78. Moreno C, Villamo N, Colomer D, et al. Allogeneic Stem-Cell Transplantation May Overcome the Adverse Prognosis of Unmutated VH Gene in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:3433–3438.
79. Issa Khouri, Michael Keating, Martin Körbling et al. Transplant-Lite: Induction of Graft-Versus-Malignancy Using Fludarabine-based Nonablative Chemotherapy and Allogeneic Blood Progenitor-Cell Transplantation as Treatment for Lymphoid Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 8 (August), 1998: pp 2817–2824
80. Schetelig J, Thiede C, Bornhauser M et al. Evidence of a graft-versus leukemia effect in chronic Lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 2747–2753.
81. P Dreger, R brand, J Hansz et al. Review. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia* (2003) 17, 841–848.
82. Issa Khouri, Ming-Sheng Lee, Rima M. Saliba et al. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: Impact of rituximab on immunomodulation and survival. *Experimental hematology* 32 (2004) 28–35.
83. Sorror, Mohamed L; Maris, Michael B; Sandmaier, Brenda M et al. Hematopoietic cell Transplantation After Nonmyeloablative Conditioning for Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* Volume 23 (16). June 1, 2005. 3819–3829.
84. Perez-Simon, J.A., Kottanidis, P.D., Martino, R., Craddock, C., Caballero, D., Chopra, R., Garcia-Conde, J., Milligan, D.W., Schey, S., Urbano-Ispizua, A., Parker, A., Leon, A., Yong, K., Sureda, A., Hunter, A., Sierra, J., Goldstone, A.H., Linch, D.C., San Miguel, J.F., & Mackinnon, S. (2002) Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood*, 100, 3121–3127.
85. NICE Institute for clinical excellence. Guidance on the use of fludarabine for B-cell lymphocytic leukaemia. *Technology Appraisal Guidance* 29. 2001.
86. O'Brien, S., Kantarjian, H., Beran, M., Koller, C., Talpaz, M., Lerner, S., & Keating, M.J. (1997) Fludarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 11, 1631–1635.
87. Mavromatis B, Cheson BD: Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 21 (9): 1874–81, 2003.
88. Osterborg, A., Dyer, M.J., Bunjes, D., Pangalis, G.A., Bastion, Y., Catovsky, D., & Mellstedt, H. (1997) Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin. Oncol.*, 15, 1567–1574.
89. Rawstron AC, Kennedy B, Moreton P, Dickinson AJ, Cullen MJ, Richards SJ, Jack AS, Hillmen P. Early prediction of outcome and response to alemtuzumab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2004 Mar 15; 103(6): 2027–31. Epub 2003 Nov 20.
90. Stilgenbauer S, Winkler D, Kröber A, et al. Subcutaneous Campath-1H (alemtuzumab) in fludarabine-refractory CLL: interim analysis of the CLL2h study of the German CLL study group (GCLLSG). Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 4–7, 2004; San Diego, California. Abstract 478
91. McCune SL, Gockerman JP, Moore JO, Decastro CM, Bass AJ, Chao NJ, Long GD, Vredenburgh JJ, Gasparetto C, Adams D, Payne N, Rizzieri DA. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002 May; 43(5): 1007–11.
92. Rai, K., Coutre, S., Rizzeri, D., & et al (2001) Efficacy and Safety of Alemtuzumab (Campath-1H) in Refractory B-CLL Patients treated on a Compassionate basis. (Abstract) *Blood*, 98, 365a.
93. Ferrajoli A, O'Brien SM, Cortes JE, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, Kurzrock R, Lerner S, Kontoyiannis DP, Keating MJ. Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer*. 2003 Aug 15; 98(4): 773–8
94. Stilgenbauer, S. & Dohner, H. (2002) Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 347, 452–453.
95. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al.: Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 103 (9): 3278–81, 2004.
96. Kennedy, B., Rawstron, A., Carter, C., Ryan, M., Speed, K., Lucas, G., & Hillmen, P. (2002) Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 99, 2245–2247.
97. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 23: 4070–4078, 2005.
98. Montillo, M., Tedeschi, A., Cafro, A.M., Rossi, V., D'Avanzo, G., Pungolino, E., Cairoli, R., Oreste, P., Veronese, S., Brando, B., & Morra, E. (2002) Sequential Subcutaneous Administration of CAMPATH-1H as Treatment of Minimal Residual Disease in CLL Patients Responding to Fludarabine (FAMP). (Abstract). *Blood*, 100, 805a.
99. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al.: Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 23 (13): 2971–9, 2005.
100. E Jabbour, MJ Keating, RE Champlin and IF Khouri. Mini Review. Stem cell transplantations for chronic lymphocytic leukemia: should not more patients get a transplant? *Bone Marrow Transplantation* (2004) 34, 289–297.
101. Christensen, B.E., Hansen, M.M., & Videbaek, A. (1977) Splenectomy in chronic lymphocytic leukaemia. *Scand. J. Haematol.*, 18, 279–287.
102. Cusack, J.C., Jr., Seymour, J.F., Lerner, S., Keating, M.J., & Pollock, R.E. (1997) Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Am. Coll. Surg.*, 185, 237–243.
103. Delpero, J.R., Houvenaeghel, G., Gastaut, J.A., Orsoni, P., Blache, J.L., Guerinel, G., & Carcassonne, Y. (1990) Splenectomy for hypersplenism in chronic lymphocytic leukaemia and malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Surg.*, 77, 443–449.
104. Neal, T.F., Jr., Tefferi, A., Witzig, T.E., Su, J., Phylilly, R.L., & Nagarney, D.M. (1992) Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience with 50 patients. *Am. J. Med.*, 93, 435–440.
105. Pegourie, B., Sotto, J.J., Hollard, D., Michallet, M., & Sotto, M.F. (1987) Splenectomy during chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 59, 1626–1630.
106. Girinsky, T., Guillot-Vals, D., Koscielny, S., Cosset, J.M., Ganem G., Carde P., Monhonval, M., Pereira R., Bosq, J., Ribrag, V., Vantelon, J.M., & Munck, J.N. (2001) A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: analysis of predictive parameters of response to treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 51, 148–155.
107. Molica, S. (1994) Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment. *Leuk. Lymphoma*, 13, 203–214.
108. Perkins, J.G., Flynn, J.M., Howard, R.S., & Byrd, J.C. (2002) Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer*, 94, 2033–2039.
109. Griffiths, H., Brennan, V., Lea, J., Bunch, C., Lee, M., & Chapel, H. (1989) Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood*, 73, 366–368.
110. Chapel, H., Dicato, M., Gamm, H., Brennan, V., Ries, F., Bunch, C., & Lee, M. (1994) Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol*, 88, 209–212.
111. Jurlander, J., Geisler, C.H., & Hansen, M.M. (1994) Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur. J. Haematol*, 53, 114–118.
112. Weeks, J.C., Tierney, M.R., & Weinstein, M.C. (1991) Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 325, 81–86.
113. Sinisalo, M., Aittoniemi, J., Orvanen, P., Kayhty, H., Olander, R.M., & Vilpo, J. (2001) Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 114, 107–110.
114. Hamblin, T. (2001) Autoimmune Disease and Its Management in Chronic Lymphocytic Leukemia. pp. 435–458.
115. Myint, H., Copplesstone, J.A., Orchard, J., Craig, V., Curtis, D., Prentice, A.G., Hamon, M.D., Oscier, D.G., & Hamblin, T.J. (1995) Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 91, 341–344.
116. Mauro, F.R., Foa, R., Cerretti, R., Giannarelli, D., Coluzzi, S., Mandelli, F., & Girelli, G. (2000) Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic

- tic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 95, 2786–2792.
117. Ghazal, H. (2002) Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 99, 1092–1094.
 118. Gupta, N.K., Kavuru, S., Patel, D., Janson, D., Driscoll, N., & Ahmed, S. (2002) Rituximab–based chemotherapy for steroid–refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 10, 2092–2095.
 119. Hegde, U.P., Wyndham, H.W., White, T., & Cheson, B.D. (2002) Rituximab treatment of refractory fludarabine associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 100, 2260–2262.
 120. Dabaja, B.S., O'Brien, S.M., Kantarjian, H.M., Cortes, J.E., Thomas, D.A., Albitar, M., Schlette, E.S., Faderl, S., Sarris, A., Keating, M.J., & Giles, F.J. (2001) Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome. *Leuk. Lymphoma*, 42, 329–337.
 121. Giles, F.J., O'Brien, S.M., & Keating, M.J. (1998) Chronic lymphocytic leukemia in (Richter's) transformation. *Semin. Oncol.*, 25, 117–125.
 122. Cabanillas, F., & Keating, M.J. (1993) Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1985–1989.
 123. Tsimberidou AM, Keating MJ: Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 103 (2): 216–28, 2005.

© **Cátedra de Hematología**. Noviembre 2005. Montevideo, Uruguay

Versión electrónica producida para el Departamento Clínico de Medicina del Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela» y la Cátedra de Hematología (FM, UdelaR).

Edición: info@editorialarena.com | Montevideo, Uruguay

Se agradece y estimula la reproducción de este material siempre que lo autoricen sus autores y se cite la fuente.