

**Rytuzeq**[®]
Rituximab

PAUTAS ACTUALES DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

FASCÍCULO 3

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC o CLL) es una neoplasia linfoide de células B maduras, caracterizada por la proliferación clonal y la acumulación progresiva de linfocitos B neoplásicos en la médula ósea y la sangre periférica. Constituye la leucemia de mayor prevalencia entre los adultos de los países del hemisferio occidental, con una incidencia ajustada por edad de 4,9 por 100.000 habitantes. Ahora bien, en esencia la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas representan dos manifestaciones de la misma entidad neoplásica, ya que exhiben idénticas características patológicas e inmunofenotípicas y tan solo se diferencian entre sí por la presentación clínica inicial; así, en la leucemia linfocítica crónica las células B malignas aparecen primariamente en sangre periférica, mientras que en el linfoma linfocítico de células pequeñas, el compromiso está limitado sobre todo a los ganglios linfáticos y, en menor proporción, a la médula ósea, el bazo u otros tejidos linfoides, de tal manera que el número de linfocitos B anómalos en sangre periférica es muy escaso o nulo.¹⁻⁹

Aunque la leucemia linfocítica crónica exhibe un comportamiento biológico, molecular y clínico muy heterogéneo, a menudo tiene una evolución indolente y de lenta progresión, con una supervivencia media de alrededor de 10 años o más, e incluso puede ocurrir la regresión espontánea en alrededor de 1% a 2% de los casos. No obstante, en una proporción variable de pacientes sigue un curso agresivo, ya sea con frecuentes recaídas o rápida progresión y transformación hacia linfoma difuso de células B grandes u otros subtipos agresivos de linfomas (fenómeno denominado síndrome Richter); al respecto, se estima que alrededor de 2% a 10% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica experimentan síndrome Richter y de ellos, la mayoría (> 90%) desarrollan linfoma difuso de células B grandes.^{1-3,5,8,10-14}

La mayoría de casos de leucemia linfocítica crónica están precedidos por una condición premaligna denominada linfocitosis monoclonal de células B (LMB o MBL), definida como la presencia en sangre periférica de un conteo absoluto de células B malignas circulantes < 5 x

10⁹/L (< 5.000 células por μ L) y ausencia de linfadenopatía, organomegalia o citopenias; esta es una de las condiciones premalignas más frecuentes entre la población general adulta, ya que su incidencia aumenta con la edad y se identifica en 5% a 15% de los adultos sanos mayores de 40 años.^{1,5,8-10,12}

El manejo de la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas ha evolucionado de manera notable durante las últimas décadas debido principalmente a la creciente comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la progresión de esta enfermedad y al subsiguiente desarrollo e introducción de novedosas opciones para la terapia farmacológica dirigida, entre ellas los anticuerpos monoclonales anti CD20 (como rituximab), los inhibidores de tirosinas quinasas (incluyendo a los inhibidores específicos de tirosinas quinasas Bruton), los inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (IP3K), los antagonistas de la proteína antiapoptósica BCL-2 y los inhibidores del receptor de células B (BCR).^{1,4-6,10,11,15-18}

TRATAMIENTO INICIAL DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: PRINCIPIOS ESENCIALES

De acuerdo con las pautas de las guías vigentes, entre ellas las de la NCCN emitidas en 2023 (NCCN-3.2023) y las de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) actualizadas en 2021 (ESMO-2021), una vez hecho el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica, el paso a seguir consiste en establecer el estadio de la enfermedad mediante la aplicación ya sea de la clasificación Rai modificada o el sistema Binet. Estos dos sistemas de estadificación son ampliamente aceptados y ambos definen tres grupos pronósticos (de riesgo); mientras que la clasificación Rai comprende cinco estadios y tres grupos de riesgo: bajo (estadio 0), intermedio (estadios I- II) o alto (estadios III-IV), el sistema Binet clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo (A, B o C), con base en las áreas involucradas, definidas según la presencia de organomegalia o ganglios linfáticos agrandados (> 1 cm), y otros parámetros clínicos (niveles de hemoglobina, conteo de plaquetas).^{2,4,6,8-12,17-19}

Cada día adquiere mayor importancia para la toma de decisiones terapéuticas, la realización del perfil citogenético/molecular (mediante hibridación fluorescente *in situ* u otros estudios), con el propósito de identificar la presencia de aquellas anomalías genéticas y cromosómicas relevantes como marcadores pronósticos, en particular el estado mutacional del gen *IGHV* (que codifica las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas), las deleciones 13q (del13q), 11q (del11q), y 17p (del17p), la trisomía 12 y las mutaciones del gen *TP53*.^{1,2,4-6,8,10-12,14,15,17-19}

Actualmente solo se recomienda la farmacoterapia para los pacientes con enfermedad activa, es decir que presentan síntomas o evidencia clínica de progresión, y que reúnen los criterios de indicación de tratamiento establecidos por el IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) (Tabla 1).^{1,2,4,6,8,10,11,18,19}

Tabla 1. Criterios IWCLL de enfermedad activa o sintomática, indicativos de tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica.^{4,6,8,10,11,19}

1	Evidencia de progresión de falla de MO, manifestada por desarrollo o empeoramiento de la anemia (Hb < 10 g/dL) y/o la trombocitopenia (plaquetas < 100.000/ μ L)
2	Esplenomegalia masiva (\geq 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo), o progresiva o sintomática
3	Linfadenopatías masivas (\geq 10 cm de diámetro mayor) o progresivas o sintomáticas
4	Linfocitosis progresiva con incremento \geq 50% en un periodo de 2 meses o un TDL < 6 meses
5	Complicaciones autoinmunes (anemia o trombocitopenia) con pobre respuesta a corticosteroides
6	Compromiso extraganglionar (cutáneo, renal, pulmonar, espinal) sintomático o funcional
7	Síntomas constitucionales: - Pérdida no intencional de peso \geq 10% en los 6 meses previos - Fatiga significativa (ECOG-PS \geq 2) - Fiebre \geq 38°C por 2 semanas, sin evidencia de infección - Sudoración nocturna por \geq 1 mes, sin evidencia de infección

ECOG-PS= European Cooperative Oncology Group Performance Status; Hb= Hemoglobina; MO= Médula ósea; TDL= Tiempo de duplicación de linfocitos (LDT, por Lymphocyte Doubling Time).

Para los individuos asintomáticos y en estadios tempranos de la enfermedad (Rai 0, Binet A) el manejo consiste en observación y control (watch and wait), con evaluaciones periódicas (que deben incluir un examen físico completo y detallado, con especial énfasis en la detección de linfadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia, junto con la realización de un hemograma completo con recuento diferencial) a intervalos de 1 a 3 meses, inicialmente. La guía ESMO-2021 recomienda valorar a los pacientes asintomáticos cada tres meses durante el primer año posterior al diagnóstico y luego, cada 3 a 12 meses dependiendo de la carga y la dinámica de la enfermedad en cada paciente.^{1,2,4,6,8,10,11,18,19}

En la mayoría de los casos la leucemia linfocítica crónica es hoy una enfermedad incurable y por tanto los objetivos fundamentales del tratamiento son lograr el alivio sintomático, alcanzar, mantener y prolongar la remisión, mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevida global.^{2,4,6-12,18,19}

En los pacientes para quienes está indicado el tratamiento, la selección del mismo depende, en gran medida, de ciertos factores, como: el riesgo genético (determinado principalmente por la presencia de deleción 17p o mutación de *TP53* y el estado mutacional de *IGHV*, el estadio clínico de la enfermedad, la edad del paciente (mayor o \geq 65 años) y su estado funcional, así como la presencia de comorbilidades. Además, debe tenerse en cuenta que las comorbilidades y el estado funcional también tienen implicaciones sobre algunos de los objetivos terapéuticos (remisión completa versus alivio sintomático paliativo), ya que están asociados a una menor tolerabilidad a la terapia farmacológica. Por consiguiente, antes de iniciar la terapia sistémica es crucial llevar a cabo una completa evaluación pre-tratamiento enfocada, principalmente a la identificación de aquellos factores importantes para la toma de decisiones terapéuticas.^{2,4,6-12,18,19}

Con respecto al riesgo genético hay que considerar los siguientes aspectos: de una parte, la ausencia de mutación de *IGHV* es indicativa de enfermedad agresiva, mal pronóstico y una reducción significativa de la supervivencia, independientemente del estadio de la enfermedad, en tanto que la mutación de *IGHV* es más frecuente en los pacientes con enfermedad indolente, a la vez que representa un factor pronóstico independiente de alta tasa de respuesta a la terapia y prolongación de la sobrevida general; por otra parte, la deleción 17p, que implica la pérdida del gen *TP53* en un alelo, frecuentemente está acompañada de mutaciones de dicho gen en el alelo remanente y constituye un marcador importante de mal pronóstico, corta sobrevida media (alrededor de 32 meses), reducido intervalo libre de tratamiento y pobre respuesta a la terapia.^{1,2,4-6,8,10-12,14,15,17-19}

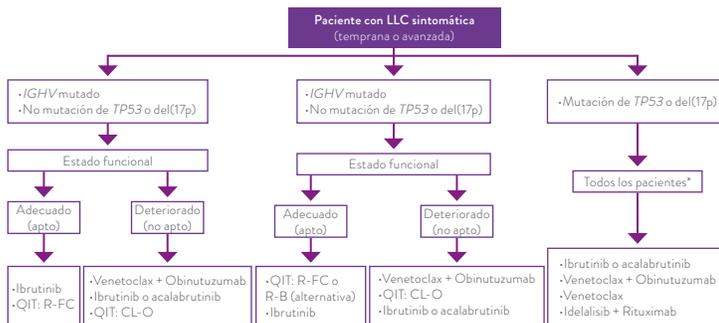
Según la guía NCCN-3.2023 una vez determinado el estadio de la enfermedad, mediante el sistema Rai, en los pacientes con un riesgo bajo (Rai 0) o intermedio (Rai I-II) debe evaluarse la indicación de tratamiento y para ello la guía contempla criterios similares a los del IWCLL (Tabla 2), mientras que en aquellos con riesgo alto (Rai III-IV) y citopenia progresiva la conducta a seguir es la evaluación pre-tratamiento, que debe incluir: la determinación del riesgo genético, con base en la realización de: hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para la deleción 17p, estado mutacional de *TP53* y de *IGHV* (si no se ha efectuado previamente), así como cariotipificación estimulada por oligonucleótidos CpG; junto con estudios imagenológicos apropiados, la determinación del estado funcional y la valoración de comorbilidades (mediante la escala CIRS, el índice de comorbilidad de Charlson o el índice de comorbilidad NCI).⁹

Tabla 2. Criterios de la guía NCCN-3.2023 para la indicación del tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica.⁹

<ul style="list-style-type: none"> Elegible para ensayo clínico
<ul style="list-style-type: none"> Significativa sintomatología relacionada con la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> Fatiga severa Sudoración nocturna Pérdida no intencionada de peso $\geq 10\%$ en los 6 meses previos Fiebre sin evidencia de infección
<ul style="list-style-type: none"> Función orgánica amenazada
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad voluminosa (Bulky disease) progresiva: <ul style="list-style-type: none"> Esplenomegalia > 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo Linfadenopatías > 10 cm
<ul style="list-style-type: none"> Anemia progresiva
<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia progresiva
<ul style="list-style-type: none"> Citopenias autoinmunes refractarias a esteroides

Para la terapia inicial de primera línea las opciones actualmente recomendadas incluyen el uso de esquemas basados ya sea en un inhibidor específico de la tirosina quinasa Bruton (como ibrutinib) o en un antagonista de BCL-2 (venetoclax), la terapia sistémica estándar consistente en la combinación de agentes quimioterapéuticos con un anticuerpo monoclonal, como rituximab, y la inmunoterapia. En general, se considera que el eje central del tratamiento sigue siendo la combinación de agentes quimioterapéuticos con un anticuerpo monoclonal, como rituximab, sobre todo para los pacientes menores de 65 años, con un buen estado funcional y factores pronósticos de bajo riesgo; al respecto, la guía vigente de la ESMO (ESMO-2021) propone un algoritmo en el que la selección de la terapia de 1ª línea se basa en el riesgo genético y el estado funcional (Figura 1), pero señala que la toma de decisiones también debe considerar aspectos tales como las preferencias de los pacientes, la disponibilidad de los medicamentos, la co-medicación y el potencial de adherencia terapéutica.^{2,5,7,9,12,13,15,17,19}

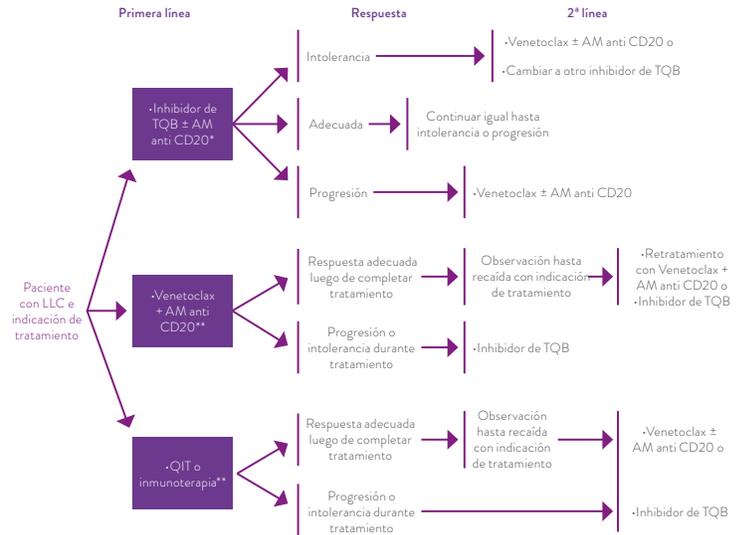
Figura 1. Algoritmo para la selección de la terapia de 1ª línea en pacientes con leucemia linfocítica crónica, propuesto por la guía ESMO-2021.¹⁹



*Independientemente del estado funcional.
CL-O= Clorambucil + Obinutuzumab; LLC= Leucemia linfocítica crónica; QIT= Quimioinmunoterapia; R-B= Rituximab + Bendamustina; R-FC= Rituximab + Fludarabina + Ciclofosfamida.

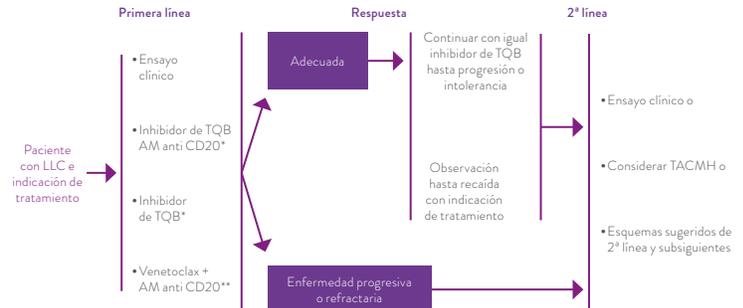
Ahora bien, de acuerdo con la guía NCCN-3.2023 para la selección de la terapia de 1ª línea deben contemplarse tanto los factores propios del paciente y de la enfermedad (edad, estado funcional, riesgo genético, estadio, etc.), como el perfil de toxicidad de los distintos agentes disponibles y la duración de la terapia (que puede ser continua o fija). Dicha guía propone un algoritmo para la selección de la terapia en los pacientes con LLC sin mutación de TP53 o deleción 17p (Figura 2) y otro para aquellos que presentan tales factores de riesgo genético (Figura 3).⁹

Figura 2. Algoritmo de la guía NCCN-3.2023 para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, sin mutación de TP53 o deleción 17p.⁹



*Terapia continua
**Terapia de duración fija
AM= Anticuerpo monoclonal; QIT= Quimioinmunoterapia; TQB= Tirosina quinasa Bruton.

Figura 3. Algoritmo de la guía NCCN-3.2023 para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, con mutación de TP53 y/o deleción 17p.⁹



*Terapia continua
**Terapia de duración fija
TACMH= Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas; TQB= Tirosina quinasa Bruton.

Así, en los pacientes sin deleción17p o mutación de TP53, la guía NCCN-3.2023 recomienda la instauración de una de las siguientes terapias de 1ª línea: un inhibidor de tirosina quinasa Bruton solo o combinado con un anticuerpo monoclonal anti CD20, en esquema continuo (es decir hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable); la combinación de venetoclax + un anticuerpo monoclonal anti CD20, en un tratamiento de duración fija; y un régimen de quimioinmunoterapia o bien de inmunoterapia sola (ambos con duración fija). Además, en tales pacientes, la guía sugiere como esquemas preferidos, todos ellos con recomendación de categoría 1A, a: acalabrutinib (solo o combinado con obinutuzumab), la combinación de venetoclax + obinutuzumab y la monoterapia con zanubrutinib, a la vez que entre los otros esquemas recomendados de 1ª línea incluye a la combinación de ibrutinib + rituximab y señala que el régimen de quimioinmunoterapia estándar consistente en rituximab + fludarabina + ciclofosfamida (régimen R-FC) puede ser de utilidad como estrategia de 1ª línea en ciertas circunstancias y debe considerarse para los pacientes < 65 años, sin comorbilidades significativas y que presentan IGHV mutado (Tabla 3).⁹

En los pacientes con delección 17p y/o mutación de *TP53*, la guía sugiere como esquemas de preferencia para la terapia de 1ª línea a acalabrutinib ± obinutuzumab, venetoclax + obinutuzumab o zanubrutinib y contempla otros regímenes recomendados entre ellos

Tabla 3. Esquemas sugeridos por la guía NCCN-3.2023 para la terapia de 1ª línea en pacientes con leucemia linfocítica crónica sin delección 17p o mutación de TP53.⁹

De preferencia	Otros esquemas recomendados	Útiles en ciertas circunstancias*
<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib ± Obinutuzumab • Venetoclax + Obinutuzumab • Zanubrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib • Bendamustina + AM anti CD20 • Clorambucil + Obinutuzumab • Obinutuzumab • Rituximab + Metilprednisolona a altas dosis • Obinutuzumab + Metilprednisolona a altas dosis • Ibrutinib + Obinutuzumab • Ibrutinib + Rituximab • Ibrutinib + Venetoclax 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab + Fludarabina + Ciclofosfamida (régimen R-FC)

AM= Anticuerpo monoclonal.

*Pacientes < 65 años, sin comorbilidades significativas y con IGHV mutado.

la combinación de rituximab con alemtuzumab, la combinación de ibrutinib + venetoclax y la terapia combinada de rituximab + metilprednisolona a altas dosis (**Tabla 4**).⁹

Tabla 4. Esquemas sugeridos por la guía NCCN-3.2023 para la terapia de 1ª línea en pacientes con leucemia linfocítica crónica, que presentan delección 17p y/o mutación de TP53.⁹

De preferencia	Otros esquemas recomendados
<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib ± Obinutuzumab • Venetoclax + Obinutuzumab • Zanubrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab + alemtuzumab • Rituximab + Metilprednisolona a altas dosis • Ibrutinib • Obinutuzumab • Ibrutinib + Venetoclax

CONCLUSIONES

La leucemia linfocítica crónica es la variedad de leucemia más prevalente entre la población adulta del hemisferio occidental y si bien suele seguir una evolución indolente en la mayoría de pacientes, a veces puede exhibir rápida progresión y transformación hacia ciertos linfomas agresivos, en especial el linfoma difuso de células B grandes.^{1-3,5,8,10-14}

Durante los últimos años ha tenido lugar una notable evolución del tratamiento, relacionada sobre todo con la introducción de novedosas opciones terapéuticas, entre ellas los inhibidores de tirosinas quinasas, los antagonistas de BCL-2 y los inhibidores del receptor para células B. Tal como señalan las guías de manejo vigentes, en la actualidad está indicado el tratamiento de todos los pacientes con enfermedad activa.^{1,2,4-12,15-19}

Referencias: 1. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica* 2020; 105: 2205-17. 2. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 16096. 3. Sakata S, Tsuyama N, Takeuchi K. Pathology of indolent B cell neoplasms other than follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematol* 2014; 54: 11-22. 4. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94: 1266-87. 5. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematol* 2020; 60: 146-58. 6. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol* 2021; 96: 1679-705. 7. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma, version 3.2022. Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 622-34. 8. Mukkamalla SK, Taneja A, Malipetti D, Master SR. Chronic lymphocytic leukemia. *StatPearls* (Internet); Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023; 29261864. 9. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, version 3.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ell.pdf. 10. Hampel PJ, Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022. *Blood Cancer J* 2022; 12: 161-70. 11. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: so many choices, such great options. *Cancer* 2019; 125: 1432-40. 12. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021; 11: a035220. 13. Motta G, Cea M, Moran E, et al. Monoclonal antibodies for non-Hodgkin's lymphoma: state of the art and perspectives. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010: 428253. 14. Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Rev Pathol* 2014; 9: 103-18. 15. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) – Then and now. *Am J Hematol* 2016; 91: 330-40. 16. Perutelli F, Jones R, Griggio V, et al. Immunotherapeutic strategies in chronic lymphocytic leukemia: advances and challenges. *Front Oncol* 2022; 12: 837531. 17. Uhm J. Recent advances in chronic lymphocytic leukemia therapy. *Blood Res* 2020; 55 (Suppl): S72-S82. 18. Patel K, Pagel JM. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 69-88. 19. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 23-33.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.

ISSN 2011-5210



ESCANEA EL CÓDIGO QR
O VISITA EL SIGUIENTE LINK

WWW.EPDSERVICIOS.COM/PDFLEGALESCO/ONCOLOGY/LEGALES_RYTUZEQ.PDF

PARA VER LA INFORMACIÓN COMPLETA DEL REGISTRO SANITARIO Y LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE RYTUZEQ®

COLXXXXXXXX. MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

