

Consenso Nacional de Leucemia linfoide crónica 2007/2008

COORDINADORA GENERAL Prof. Dra. Martha Nese.

Cátedra de Hematología, Departamento Clínico de Medicina

ELABORACIÓN PRE CONSENSO

Dr. Hugo Isaurralde Prof Adj. Clínica Hematológica, Dr. Raúl Gabus Hematólogo Serv. Hematología Hospital Maciel, Dra. Mariana Stevenazzi Ex Asistente de Clínica Hematológica, Dr. Juan Zunino Prof. Adj. de Medicina, Ex Asistente de Clínica Hematológica. Dra. Eloisa Riva Asistente Clínica Hematológica. Dra. Francis Kescherman Asistente Clínica Hematológica., Dr. Ernesto Novoa Director Serv. Hematología Hospital Policial, Dra. Cecilia Canesa Prof` Adj. Laboratorio Pat. Clínica Dra. Inés Sevrini. Prof. Adj. de Medicina, Ex Asistente de Clínica Hematológica. Dra. Elvira Gossio. Hematóloga, 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. Dra. Martha Nese. Prof. Clínica Hematológica, Dir.Cátedra de Hematología

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoide crónica (LLC) es una enfermedad caracterizada por la presencia de linfocitos morfológicamente maduros, pero inmunológicamente incompetentes que 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 apoptosis, con una sobrevivencia 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, 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 el 6% de mayores de 60 años, se observa expansión de clones de linfocitos B con inmunofenotipo idéntico a la LLC, que corresponde a una linfocitosis monoclonal B (LMB), de significado incierto. Este fenómeno se ve en el 13% de 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 gammapatía monoclonal de significado

incierto es al Mieloma Múltiple. Montserrat, 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, hayan sido o no tratados. Algunos tratamientos favorecen el desarrollo de éstas, en especial de SMD/LAM secundarias.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS (Tabla 1)

Se recomienda realizar en todos los casos

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.

Hemograma. Linfocitosis absoluta mayor de $5 \times 10^9/l$. Lámina periférica Se distingue dos subgrupos de LLC, según criterios morfológicos. **La forma típica**, en la cual, más del 90% de las células son de tamaño pequeño o mediano, con cromatina compacta, ausencia de nucleolo y citoplasma escaso. **La forma atípica**, 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 Gumprech son características aunque no patognomónicas.

Inmunofenotipo, en sangre periférica (SP) por citometría de flujo, permite la confirmación diagnóstica. El inmunofenotipo típico de la LLC (Tabla 2) se caracteriza por: **débil expresión de inmunoglobulinas (Ig) de superficie (IgM con o sin IgD) kappa o lambda, CD5+, CD19+, CD 23+ y débil o ausente expresión de CD79B, CD22 y FMC7.** La presencia de linfocitosis con IF característico es suficiente para el diagnóstico de LLC, la cifra de linfocitos requerida es empírica.

PEF y cuantificación de inmunoglobulinas séricas. La hipogammaglobulinemia es frecuente y determinante de las complicaciones infecciosas. Ocasionalmente puede presentarse un pico monoclonal.

Perfil bioquímico: Creatinina, azoemia, ionograma, glicemia, funcional y enzimograma hepático, uricemia.

Serología para Hepatitis, CMV, HIV, toxoplasmosis, previo al tratamiento quimioterápico, para descartar infecciones activas.

Estudios de imagen: ecografía abdominal, para cuantificar la esplenomegalia.

Marcadores séricos de valor pronóstico

Beta 2 microglobulina (B 2 MG)

LDH

CD38 por citometría de flujo. La presencia de CD38+ se correlaciona con mal pronóstico, se considera positivo cuando se expresa en 30% o más de la población linfocítica leucémica. Tiene cierta correlación con el estado mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgVH), aunque no es un marcador sustituto, ya que no hay correlación en el 30% de los casos y puede variar con el curso de la enfermedad.⁶⁻⁹

Se recomienda realizar según caso clínico

Estudio citogenético convencional o FISH. El estudio de los cromosomas 13q-, 17p-, 11q-, trisomía 12, tiene valor pronóstico. En estudios clínicos, los pacientes con 13q- aislado, trisomía 12, delección del 11q, o pérdida de una copia del gen p53 (17p-), tuvieron una media de supervivencia de 133, 114, 79 y 32 meses respectivamente¹⁵. Dos análisis recientes de los factores pronósticos, que usaron múltiples variables, mostraron que sólo el estado mutacional de IgVH y la pérdida o mutación del gen p53 tuvieron significado pronóstico independiente.^{16, 17} El estudio por FISH, se recomienda para buscar la presencia de 11q- y 17p- (disfunción-mutación del gen p53), dado que pueden tener influencia en la decisión terapéutica. Estos estudios son opcionales, si se decide por la condición clínica del paciente una conducta paliativa

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

Biopsia de médula ósea. De valor pronóstico clásico según el patrón de infiltración; difuso, nodular, intersticial o mixto, este criterio es actualmente suplantado por los nuevos marcadores pronósticos biológicos. Permite valorar la respuesta terapéutica. Para considerar una remisión completa (RC) hematológica se requiere, la ausencia de infiltración; la presencia de nódulos linfocíticos define una respuesta nodular parcial (RNP). Puede ser también de valor para el estudio de una citopenia.

Biopsia de adenopatía. La histología e inmunohistoquímica ganglionar no es requerida para el diagnóstico. Puede ser necesaria en casos de diagnóstico incierto y ante la aparición de masas ganglionares bulky, crecimiento tumoral o falta de respuesta al tratamiento, para excluir la transformación a un linfoma u otra causa no relacionada.

Radiografía de tórax para descartar adenopatías.

TAC de tórax, abdomen y pelvis, fundamentalmente, si hay adenopatías periféricas, en especial compromiso bulky, para evidenciar adenopatías profundas y determinar el grado de remisión luego del tratamiento. Su papel en la estratificación pronóstica inicial no ha sido validado.

ZAP-70. Cuando este disponible se recomienda su determinación, fundamentalmente en pacientes jóvenes y estadios A. Puede ser marcador sustituto del estado mutacional.¹²⁻¹⁴ Cuando es positivo (expresión >20%), se correlaciona con la forma no mutada y mal pronóstico: la supervivencia media es de 6–10 años vs. >15 años en las formas negativas, por lo cual puede tener implicancias terapéuticas.

Análisis del estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de la Ig (IgVH). Se recomienda su determinación, si está disponible la técnica, fundamentalmente en pacientes jóvenes y en estadios A ya que puede tener implicancias terapéuticas. Es altamente significativa la diferencia de supervivencia entre los pacientes con la forma mutada del gen versus (vs) la forma no mutada: 25 años vs. 8 años, respectivamente.¹⁰ Los pacientes en estadios tempranos evolucionan a la progresión rápida, si presentan la forma no mutada. Se ha visto que ciertos fragmentos del gen IgVH, como el VH3-21 confiere pobre pronóstico independiente del estado mutacional.¹¹ Estos fenómenos moleculares explicarían la mala evolución de algunos pacientes con la forma mutada.

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

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

Timidino kinasa sérica, CD23 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 alemtuzumab.

El momento y la frecuencia con que se solicitan los exámenes, es un elemento importante a considerar, en cada caso y dependerá de las características clínicas del mismo. Sin embargo hay que tener en cuenta, que 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 de CD38 pueden modificarse en la evolución.

Estudio de la enfermedad residual mínima (ERM). En pacientes en remisión completa, es de gran interés pronóstico el estudio de la ERM, ya sea por citometría de flujo o PCR, para la determinación del estado de

remisión molecular.^{24,25} Con los nuevos tratamientos intensivos (TPH) o de alta eficacia (alemtuzumab) la remisión molecular, tiene correlación con la sobrevida

CRITERIO DIAGNOSTICO (TABLA 3) CLASICO "National Cancer Institute Sponsored Working Group (NCI WP CLL), International Workshop on CLL (IWCLL).

1.- Linfocitosis absoluta en sangre periférica.

> 5000/ mm³ (NCI WG).

> 10.000/mm³ (IWCLL).

2.- Linfocitos pequeños, 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.

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

4.- Médula ósea con infiltración linfoide mayor al 30%.

Criterio diagnóstico mínimo (Tabla 4). El requerimiento diagnóstico mínimo, para LLC, según el NCI ⁽²⁶⁾ sería: una **linfocitosis crónica en sangre periférica mayor a 5000/mm³, con inmunofenotipo característico**. La cifra de linfocitos requerida para el diagnostico, es empírica. Cuando hay menos de 5000 linfocitos monoclonales B, con el IF mencionado, sin citopenias, adenomegalias, hepato-esplenomegalia, ni síntomas relacionados a la enfermedad, el cuadro se define como linfocitosis monoclonal B (LMB).

Criterio diagnóstico por inmunofenotipo Moreau et al, propone un sistema de score para el diagnóstico de LLC, basado en la expresión de los antígenos del linfocito. (Tabla 5). Con un score de 4 o 5 puntos, se hace diagnóstico de LLC, con una probabilidad del 92%; con 3 puntos es del 6%; y con un score de 1-2 puntos ésta descende a un 2%. Los linfomas de células B, presentan un score de 1 o 2 puntos. El inmunofenotipo permite distinguir la LLC de otras enfermedades linfoproliferativas, como el linfoma de células del manto, que co–expresa marcadores B (CD19–CD20) y marcadores T (CD5), con Ig de superficie más intensa, es CD23 negativo, y expresa la oncoproteína ciclina D1, y la traslocación 11; 14.

ESTADIOS CLÍNICOS

Los sistemas de Rai (Tabla 6) y de Binet (Tabla 7) 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 IWCLL recomendó integrar ambos sistemas como sigue: A (0), A (I), A (II), B (I), B (II) y C (III), C (IV).

ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA (TABLA 8)

1. Según el **estadio clínico** de Rai y Binet se consideran, 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).
2. Según **parámetros morfológicos**:
Tipo de infiltración medular: difusa, nodular, intersticial o mixta y atípicas celulares.
3. Según **parámetros biológicos**:
Tiempo de duplicación linfocitaria (TDL)
LDH
Beta 2 microglobulina
Citogenética*
Análisis del estado mutacional del gen IgVH*
CD38* / ZAP 70*

*Son de especial importancia en estadios tempranos de la enfermedad

Estratificación citogenética (Tabla 9). De acuerdo estos parámetros, los pacientes se pueden estratificar al diagnóstico en 3 grupos de riesgo:

Alto riesgo con una expectativa de vida inferior a 8 años, comprende aquellos casos que presentan por FISH, delección 17 p (-) y/o mutación/delección del gen p53 (expectativa de vida de 2 a 4 años); 11q (-) y estado

no mutado del gen IgVH. Podrían integrar este grupo los pacientes ZAP-70 (+) y CD 38 (+), aunque no está definido.

Riesgo intermedio, con una expectativa de vida de 10 años, comprende aquellos pacientes sin los elementos anteriores, con trisomía 12.

Bajo riesgo con expectativa de vida de 15 a 20 años, corresponde a los pacientes que no reúnen los criterios anteriores y presentan citogenética normal o delección del 13q.

Aun no se ha establecido el beneficio de iniciar tratamiento o de adaptar el mismo según el grupo de riesgo biológico. Se consideran de mayor importancia en etapas tempranas de la enfermedad y en pacientes asintomáticos. Las guías del NCI²⁶ recomiendan la realización del FISH para la detección de 17p-, antes de iniciar tratamiento y el uso de TAC para valorar la respuesta al mismo, no se considera obligatorio el empleo de los nuevos marcadores pronósticos, hasta que los mismos sean valorados en estudios prospectivos.

Se recomienda: estratificar a los pacientes al diagnóstico, según criterios clásicos (estadios de Rai/Binet).

La realización de exámenes que permitan estratificar el riesgo de acuerdo a los marcadores biológicos (CD 38, ZAP-70, estudios moleculares, FISH), se recomienda en pacientes en etapa temprana o asintomáticos, 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.

TRATAMIENTO

La leucemia linfocítica crónica se consideró durante décadas una enfermedad del paciente añoso, 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. Su tratamiento, ha sufrido en los últimos 30 años, cambios significativos que han repercutido favorablemente en la obtención de respuestas globales (RG) parciales (RP) y completas (RC) e incluso moleculares, hasta entonces inalcanzables, así como en un aumento de la sobrevida libre de enfermedad (SLE). Hasta el momento estos avances no han repercutido en un aumento de la sobrevida global (SG) 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, 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 clínica hematológica (RH), sino una remisión molecular (RM). El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) ha contribuido a este fin y puede formar parte 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 del debut, sobre todo en los estadios de presentación indolentes no evolutivos. Todos los esfuerzos de clasificación de riesgo evolutivo, 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 (Tabla 10)** 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.

Estos criterios están en revisión, a la luz de los factores biológicos de pronóstico analizados, sin embargo aun no se han definido nuevos criterios para iniciar tratamiento. Se acepta en general, que formando parte de estudios clínicos, se puede iniciar tratamiento, en pacientes en etapa temprana, asintomáticos, con factores de mal pronóstico que anticipen una evolución progresiva a corto plazo.

Valoración de la respuesta al tratamiento. (Tabla 11) Iniciado el tratamiento el *National Cancer Institute – working group*²⁶, recomienda valorar la respuesta:

Respuesta Completa (RC)

Sin evidencia clínica de enfermedad durante 2 meses.

Ausencia de síntomas B.

Ausencia de adenopatías y/o hepato-esplenomegalia.

Linfocitosis $<4000/\text{mm}^3$.

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 (RP):

Descenso de por lo menos 50% de la linfocitosis en SP.

Reducción de por lo menos 50% en el tamaño de adenopatías o hepato-esplenomegalia.

Plaquetas >100.000 y Hb >11 g/dl, 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 negativa (ERM), debe investigarse ERM por citometría de flujo (CD19/CD5/CD20/CD79b).

Puede detectar 1 célula en 10^4 células normales²⁴, o ASO-PCR (real-time quantitative allele specific oligonucleotide PCR)²⁵.

Se ha encontrado buena correlación en la determinación de ERM en SP y MO, por lo que debe preferirse SP para el seguimiento, a excepción de los casos que recibieron monoclonales, en los que es preferible estudiar MO, o esperar por lo menos 2 meses para la determinación en SP. La ERM positiva siguiendo al tratamiento con análogos purínicos, Ac monoclonales o TAPH, es preeditor de recaída clínica. Luego del alo-TPH, fundamentalmente en las formas con CIR, la ERM puede tornarse negativa en la evolución²⁸⁻³².

La mayoría de los autores recalcan la necesidad de reconsiderar los criterios de remisión completa, ya que la remisión molecular, no está contemplada en los criterios clásicos actuales. Estudios en curso establecerán si tener como

objetivo terapéutico, la remisión molecular se traduce en un aumento de la sobrevida global.

TRATAMIENTO INICIAL

En los objetivos del tratamiento se deben considerar (Tabla 12):

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

En base a estos factores, se decidirá si se adoptará una estrategia paliativa, de control de síntomas, o si la meta será prolongar la SLE, la SG tendiendo a lograr una respuesta molecular, con ERM negativa, en busca de una estrategia curativa.

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

En pacientes asintomáticos, el tratamiento puede ser diferido hasta la aparición de síntomas, el comienzo precoz de la terapéutica, en estos casos no tiene ventajas pronósticas (nivel de evidencia 1iiA del NCI). Esta conducta se apoya en varios estudios internacionales. El Grupo Cooperativo Francés de LLC³², no encontró diferencias entre tratamiento inicial con clorambucil vs tratamiento diferido. Se realizó un meta análisis, de 6 estudios en 2048 pacientes, en los que se consideró tratamiento con clorambucil con o sin prednisona vs tratamiento diferido, no se encontró diferencias significativas en la sobrevida a 10 años³³ (nivel de evidencia 1iiA del NCI). **El clorambucil, no está indicado como tratamiento inicial en estadios tempranos.** 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 al “*watch and wait*”.

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 mas usados en la LLC. Estudios con bajas dosis de clorambucil con o sin prednisona, mostraron RG entre 45–86%, no encontrándose ventajas en la SLP ni en la SG con el agregado de prednisona³⁵. Tampoco hubo diferencias entre administración continua o intermitente de clorambucil. Se comparó en 4 estudios randomizados, la administración de clorambucil vs. COP en 630 pacientes.^{36–39} Los tratados con COP presentaron mayor número de respuestas, estas fueron más rápidas, pero sin diferencias en la SLP ni en la SG. El Grupo Cooperativo Francés demostró en 1990, ventajas de sobrevida con el agregado de adriamicina en bajas dosis (CHOP modificado) frente al clorambucil en LLC avanzada, sin tratamiento previo.³⁷ Un meta análisis de 2022 pacientes incluidos en 10 estudios, comparativos entre clorambucil con o sin prednisona, versus quimioterapia de combinación, mostró idéntica sobrevivencia a 5 años, (48%), se utilizara o no adriamicina.³³ **Por lo tanto, en LLC avanzada los regímenes de PQT que incorporan un antracíclico no tienen ventajas de sobrevida comparados con un agente alquilante (1iiA del NCI).** Cuando se evaluó en forma aleatoria, en 279 pacientes, altas dosis de clorambucil, administrado en forma intermitente o continua, con prednisona, los que lo 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 otro estudio 228 pacientes, no tratados previamente, se randomizaron entre, altas dosis de clorambucil (15 mg/día), o CHOP, 6 series.⁴¹ La rama clorambucil obtuvo mayor número de RG (89% vs. 75%), y sobrevida más prolongada (68 vs. 47 meses).

Análogos purínicos

Fludarabina

La incorporación de los análogos de las purinas, sobre todo Fludarabina produjo cambios significativos en las respuestas terapéuticas. La Fludarabina, 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, utilizada como único agente, a dosis de 25 mg/m² i.v. durante 5 días, cada mes⁴², se obtienen 70 a 80% de RG, 30% de RC, con sobrevida media de 73 meses. El agregado de prednisona no ofrece ventajas de sobrevida⁴³. Las respuestas con fludarabina oral (Anexo 1) son comparables a la vía i/v⁴⁴. 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 (IiDii del NCI).⁴⁵⁻⁴⁸ 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. La incidencia de SMD/LAM relacionada al tratamiento fue de 3.5% con fludara/clorambucil, 0.5% con fludara y 0% con clorambucil, respectivamente.⁴⁹ Todos los estudios mostraron mayor toxicidad con fludarabina, en especial infecciones por neutropenia, infecciones herpéticas, anemia hemolítica autoinmune (AHAi) y trombocitopenia persistente. El mayor riesgo de infección puede persistir meses o años luego de finalizado el tratamiento con fludarabina. Se recomienda profilaxis contra *Pneumocystis carinii* por 6 a 12 meses con trimetoprim 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 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 German CLL Study Group (GCLLSG)⁵¹ en el 2006 y el Grupo Cooperativo del Este (ECOG) en conjunto con el US intergroup (ECOG 2997 study)⁵² en el 2007 publicaron los resultados de 2 estudios fase III que compararon en 1ra línea, fludarabina vs FC, se obtuvieron entre **74 y 94% de respuestas globales**, con un aumento de la tasa de respuestas completas. El grupo alemán⁵¹, randomizó 375 pacientes menores de 66 años, sin tratamiento previo, entre FC (F 30 mg/m² / ciclofosfamida 250 mg/m² x 3 días) vs F (25 mg/m² x 5 días) ambos cada 28 días por un máximo de 6 ciclos, La RC y RG fue 24% y 94% vs 7% y 83% y la SLP fue de 48 meses vs 20 meses con FC y F respectivamente, se destaca en este estudio las ventajas de FC⁵¹. La trombocitopenia y leucopenia fue más severa en la rama FC, sin aumento en la incidencia de infecciones. El estudio Flinn y col⁵², randomizó, 278 pts con edad media de 61 años, sin tratamiento previo, entre Fludara 25 mg/m² por 5 días I/V o Fludara 20 mg/m² día 1 a 5 y ciclofosfamida 600 mg/m² día 1. Se realizaron un máximo de 6 ciclos cada 28 días. La RC fue de 23% vs 4% (p< .0001), la RG 74% vs 59 (p= .013) en la rama FC y Fludara respectivamente. La SLP fue de 31 meses para FC vs 19 meses para F (p<.0001). La trombocitopenia fue más severa en la rama FC, sin incremento en las infecciones. La presencia de 17p- y 11q- se asoció con menor SLP, la citogenética desfavorable por FISH, identificó pacientes, que no mostraron beneficios durables con tratamientos basados en fludarabina, Se están evaluando nuevos esquemas terapéuticos, como el uso de alemtuzumab⁵³.

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 de fludarabina en tratamiento de primera línea en pacientes no tratados.

Anticuerpos monoclonales

Otro procedimiento que intenta mejorar el número de respuestas ha sido el agregado del anticuerpo monoclonal anti CD20 a los regímenes basados en fludarabina. El rituximab modula las proteínas antiapoptóticas 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 un estudio fase II, del MDACC⁵⁴, 224 pacientes sin tratamiento previo, recibieron **FCR**, se obtuvo **RC** en **70%**, RNP en 15%, RP en 15%, y una **respuesta global de 95%**. Por citometría de flujo se observó **respuesta molecular, sin evidencia de ERM, en 71% de 145 pacientes en RC evaluados**. Los pacientes con ERM negativa tuvieron menos recaídas que los que tuvieron entre 1 y 4,5% o más de 5% (3,6%, 20% y 43% respectivamente). En este estudio la **respuesta molecular se correlacionó con mejor sobrevida**. Un 33% de los pacientes pertenecían a estadios avanzados B y C de Binet, la mayoría eran pacientes en etapas tempranas, sin clara definición de riesgo. La población fue joven para los promedios de esta enfermedad (58 años) lo que pudo incidir en las respuestas. Los trabajos del MDACC muestran que la quicio-inmunoterapia, tiene considerable actividad clínica, con alta tasa de respuesta hematológica y molecular en LLC. El CALGB⁵⁵ realizó un estudio fase II en 104 pacientes a los que se les suministró FR, randomizando entre la administración del R en forma conjunta vs secuencial, la tasa de RC fue 47% vs. 28% respectivamente. Los pacientes a los que se les administró el tratamiento conjunto recibieron 10 a 11 ciclos de rituximab vs 4 en la rama secuencial. No se objetivan diferencias entre las 2 ramas en la duración de la respuesta y de sobrevida, con un seguimiento medio de 23 meses. Cuando se comparó en forma retrospectiva FR con pacientes que recibieron fludarabina sola, en primera línea (CALGB 9011 y CALGB 9712),⁵⁶ se observó que las RG, RC, SLP y SG a 2 años fueron de 84 vs. 63%, 38% vs. 20%, 67% vs. 45% y 93% vs. 81%, respectivamente. Comparando los resultados entre FR y FCR, hay un mayor número de RC con FCR, pero no se observaron diferencias en SLP y SG hasta el momento. El análisis de los factores biológicos de mal pronóstico en el estudio FR, mostró que la citogenética desfavorable (17p- y 11q-) y la forma no mutada de IgVH se asociaron con menor SLP y SG, no encontrándose correlación con las RC. Aunque tratamientos curativos aun no se han alcanzado, los tratamientos más agresivos prolongan las curvas de sobrevida. El Intergroup Study examina en fase II diferentes regímenes: FCR, FR, con o sin mantenimiento con rituximab, FR con consolidación con alemtuzumab o, con flavopiridol.

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**)⁵⁷. También se emplea como terapéutica de consolidación para erradicar la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes en los que se intenta obtener una respuesta molecular completa. En el estudio de Montillo⁵⁸, con el uso de alemtuzumab como consolidación luego de respuesta inicial a fludarabina, a dosis de 10 mg s/c 3/semana por 6 semanas, aumentó el número de RC de 35% a 79%, con 56% de pacientes que alcanzaron EMR (-). En 18/34 pacientes se observó reactivación del CMV que fue eficazmente tratado. En 92% de los pacientes se logró adecuada cosecha de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Similares beneficios en SLP fueron publicados por el grupo alemán⁵⁹, utilizando dosis de 30 mg i/v 3/semana, este estudio fue detenido prematuramente por la elevada incidencia de infecciones. El empleo de alemtuzumab como consolidación luego de tratamiento inicial con regímenes basados en fludarabina, con el objetivo de lograr respuestas moleculares y prolongar la sobrevida, en diferentes esquemas de administración viene siendo evaluado en diversos estudios⁶⁰⁻⁶². La asociación de ambas drogas se fundamenta en el efecto cito-reductor y antitumoral potente de la fludarabina, con el efecto biológico del alemtuzumab frente a la EMR actuando sobre todo a nivel de sangre y médula ósea, más que en las masas ganglionares.

Un estudio en fase II con **alemtuzumab** como primera línea de tratamiento administrado **por vía s.c.** 30 mg/ 3 veces por semana, durante 18 semanas o menos en 41 pacientes, se obtuvo **81% de respuestas globales con 19% de respuestas completas**, no habiéndose alcanzado el tiempo medio de SLP.⁶³ Con administración de alemtuzumab en **primera línea de tratamiento** se alcanzó un 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. (Anexo 1). El papel de alemtuzumab en primera línea de tratamiento sería especialmente relevante en aquellos pacientes sintomáticos portadores de delección 17p (-) determinada por FISH o disfunción / mutación del gen p53, en los que los regímenes basados en fludarabina (F o FC) tienen pobres resultados^{64, 65}. Se ha empleado en algunos casos, la combinación alemtuzumab /metilprednisolona, con respuestas moleculares en alto porcentaje de pacientes, pero con importante toxicidad. Con el empleo del Alemtuzumab se observa reactivación del CMV, en 10% de los pacientes, por lo que se requiere tratamiento antiviral profiláctico, si sumado a la viremia existe fiebre,

se plantea administrar ganciclovir i.v. a dosis terapéuticas. La cuantificación de la carga viral por PCR cuantitativo, es aconsejable para decidir el beneficio de instaurar precozmente el tratamiento. Se recomienda en caso de reposición hematológica, utilizar productos irradiados. Las complicaciones infecciosas fuera del CMV se correlacionan con el tiempo transcurrido entre la finalización de la terapia de inducción y el inicio del alemtuzumab, que debe ser en general mayor a 3 meses.

Papel de los corticoides

No existe evidencia que el agregado de corticoides, a las diferentes líneas de tratamiento resulte 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. Altas dosis de metilprednisolona, han demostrado importante actividad en los pacientes con 17p(-) y/o disfunción/mutación del gen p53.

TRATAMIENTO INICIAL (TABLA 13)

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

Fludarabina como único agente.

Fludarabina /ciclofosfamida (FC), con mayores RG, RC y SLP según estudios fase III, por lo que sería el régimen de elección.

Según caso clínico factores pronósticos, calidad de vida:

Fludarabina / rituximab (FR).

Fludarabina / ciclofosfamida / rituximab (FCR). Se debe descartar severo compromiso de la función renal y citopenias autoinmunes, que contraindicarían el uso de fludarabina. Se encuentra en curso un estudio Fase III que compara FCR vs FC (GCLLSG trial, CLL8), este estudio cuyos resultados se esperan para el 2008, determinará si FCR es el régimen de elección. Se iniciará además, un estudio cooperativo por los grupos francés y alemán Fase III, comparando como tratamiento inicial, FCR vs FCCampath, en que Fludarabina y ciclofosfamida se usaran v/o.

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

Clorambucil, en pulsos o continuo $\pm$ prednisona (A; Ia, de NCI).

Ciclofosfamida $\pm$ prednisona

PQT con o sin antraciclínicos (CVP, CHOP, miniCHOP, CAP). No existen ventajas de sobrevida (A; Ia de NCI).

Fludarabina a dosis reducidas v/o en ausencia de contraindicaciones, puede ser utilizada en casos de objetivo paliativo.

RECOMENDACIONES DE ACUERDO AL OBJETIVO TERAPÉUTICO Y LA EDAD (TABLA 14)

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

Fludarabina/Ciclofosfamida/rituximab (FCR) en pacientes jóvenes de alto riesgo sin del 17p.

Si EMR+ considerar:

Alemtuzumab en pacientes seleccionados de alto riesgo

Alo – trasplante con condicionante de intensidad reducida, en <65 años con donante compatible

Si ERM negativa considerar:

TAPH

ESTADIOS A INDOLENTES, no evolutivos con factores de MAL PRONOSTICO

Observación y control.

En pacientes jóvenes con, del 17p. IgVH no mutada, ZAP70 + CD38 +: tratamiento igual que B y C.

Alemtuzumab o FLUCAM en pacientes con 17p- / 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 del NCI, se tendrán en cuenta: *performance status*, comorbilidad, expectativa de vida y evaluación de factores

pronósticos, para decidir la alternativa terapéutica, que estará entre las pautas precedentes.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) EN LA LLC, LUEGO DE PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

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

TRASPLANTE AUTÓLOGO (TAPH)

El TAPH logra una alta tasa de RC e incluso moleculares, particularmente en pacientes con enfermedad quimiosensible y en RC previo al trasplante, prolonga las curvas de supervivencia en relación al tratamiento convencional. Sin embargo no se logra un *plateau*, por lo que el TAPH no es curativo en la LLC. **Mejora el pronóstico en comparación el tratamiento convencional**, según estudios retrospectivos⁶⁶, estando en curso un estudio fase III comparativo de TAPH vs tratamiento convencional (MCR CLL 5/EBMT). La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) oscila entre un 2 y 10%, un 65% a 94% de los pacientes, están vivos a 4 años del TAPH.⁶⁶⁻⁷⁴ En algunos estudios se señalan dificultades en la cosecha de *stem cells*, siendo recomendado esperar por lo menos 2 meses desde el último tratamiento con fludarabina.^{75,76} En pacientes con la forma mutada del gen IgVH se obtienen mejores resultados,⁷⁷ que en la forma no mutada o con citogenética de mal pronóstico (en especial 11q-) en ésta última hay menor probabilidad de remisión molecular con ERM negativa, aunque los resultados son mejores que con tratamiento convencional, según estudios comparativos retrospectivos^{66,78}

EL uso de alemtuzumab pre trasplante se ha realizado en 2 situaciones diferentes, como purga *in vivo* en el condicionamiento buscando remisión molecular y siguiendo al tratamiento inicial con regímenes basados en fludarabina. El estudio publicado por el grupo Italiano de Montillo et al⁵⁸, mostró mayor duración de la respuesta luego del TAPH. El grupo alemán lo integró al régimen condicionante, (TBI-Ciclofosfamida-Alemtuzumab), en este protocolo se observó, una elevada incidencia de GVHD autóloga (58%), mayor número de RC moleculares post TAPH, sin diferencias en SLP, y mayor mortalidad no vinculada a recaída, por lo que fue detenido el estudio. Los pacientes que logran EMR(-) con quimio-inmunoterapia, tienen resultados comparables a aquellos sometidos a trasplante. La interrogante es si el TAPH logra beneficios adicionales en pacientes con EMR (-) post inmunoterapia, o si debe reservarse para los pacientes que permanecen con

EMR (+). Estudios en curso evaluarán este punto. El riesgo actuarial de SMD/LA, pos TAPH en LLC es de 12 % a 8 años pos trasplante.

Recomendación: pacientes <65 años de **alto riesgo** en RC (EMR-) puede considerarse el trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TAPH).

Regímenes condicionantes, según protocolo del centro, BEAM, BEAC.

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

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

Oportunidad. El momento óptimo para realizar un TAPH es luego de la quimioterapia de primera línea, con ERM negativa. Si bien el beneficio del TAPH 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*.

TRASPLANTE ALOGÉNICO (ALO-TPH)

El Alo-TPH clásico, se caracteriza por **alta mortalidad relacionada al trasplante** (17 a 50%), debida en su mayoría a enfermedad injerto contra huésped (GVHD) aguda, toxicidad del régimen condicionante e infecciones. Esto ha determinado que la sobrevida a corto plazo en el alo-TPH, sea menor que en el autólogo. Sin embargo en los **seguimientos a largo plazo, se observa un aplanamiento en las curvas de sobrevida, de un 40 a 60%,** El alo TPH 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 trasplante⁷⁹⁻⁸⁴. Las respuestas moleculares, con ERM negativa son más frecuentes que en el autólogo, y se producen a veces en forma alejada del trasplante, debido al efecto injerto versus leucemia (GVL)⁸⁵. Por esto la presencia de ERM (+) luego del alo-TPH no necesariamente indica probabilidad de recaída, ya que en la evolución puede tornarse negativa. La infusión de linfocitos del donante (ILD) ha resultado beneficiosa en el control de la enfermedad. **El alo-TPH se puede indicar** en pacientes seleccionados, jóvenes (no está definitivamente establecido el límite de edad), con buen performance status, sin comorbilidad que contraindique el procedimiento, con donante relacionado o no relacionado HLA idéntico, y con información y comprensión completa de las características del procedimiento y sus riesgos.

Los criterios de consenso del Grupo Europeo publicados en el 2007⁸⁶ sobre indicación de alo-TPH en LLC, consideran que este es un procedimiento de eficacia demostrada, en pacientes jóvenes con LLC de alto riesgo que sean: 1) resistentes o que progresen dentro del año de tratamiento con análogos de las purinas; 2) recaída antes de 24 meses de

recibir protocolos de quimioterapia combinada basados en fludarabina o trasplante autólogo; 3) pacientes con alteraciones del gen p53.

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

TRASPLANTE ALOGÉNICO CON CONDICIONANTE DE INTENSIDAD REDUCIDA (CIR)

El alo TPH con CIR es el método preferido, dado que existe suficiente evidencia de su efectividad en LLC de alto riesgo, con menor MRT respecto al procedimiento clásico. Se plantea en pacientes con donante histocompatible relacionado o no con enfermedad quimiosensible, comorbilidad que contraindique el procedimiento clásico, en el grupo de LLC alto riesgo (17p, 11q. IgVH no mutados, ZAP 70 positivo, CD38+). El efecto injerto vs. Leucemia (GVL) puede superar el impacto pronóstico de la forma no mutada del gen IgVH ^{87,88}. Otra indicación son los pacientes refractarios a planes de primera y segunda línea, como terapéutica de rescate. En estos regímenes la MRT es menor pero la morbilidad y mortalidad a largo plazo permanece alta y la GVHD crónica puede afectar la calidad de vida. ⁸⁹⁻⁹³

Régimen condicionante predominan los basados en fludarabina y rituximab.

Profilaxis de GVHD, según protocolo del centro. Se puede usar ciclosporina, MTx, micofenolato mofetilo, tracolimus; el uso de alemtuzumab 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 al tratamiento inmuno-modulador post trasplante, en especial el uso de rituximab, que disminuye la incidencia de GVHD y potencia el efecto GVL. En un estudio en 129 pacientes con enfermedades linfoproliferativas que recibieron alo-TPH con CIR, usando una combinación de quimioterapia en base a fludarabina y melfalán, no hubo diferencias en SG ni SLE, entre los pacientes que recibieron alemtuzumab más ciclosporina o metotrexate más ciclosporina para profilaxis de la enfermedad GVHD ⁹⁴.

Recomendación CIR: Pacientes en RC o RP si son de alto riesgo o refractarios a quimioterapia como tratamiento de rescate.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA O SUCESIVOS

Para iniciar un tratamiento de segunda línea hay que tener en cuenta, el estadio clínico, los factores biológicos de mal pronóstico, el número de

tratamientos previos y el tiempo entre la recaída y el último tratamiento. Es también fundamental conocer el tipo de tratamiento recibido, si incluyó o no fludarabina y si fueron sensibles o resistentes (LLC refractaria). Según Montserrat, se debe considerar LLC refractaria, cuando presenta; resistencia primaria a la fludarabina o enfermedad progresiva, luego de haber logrado una RP o RC, dentro de los 6 meses de finalizado el tratamiento con la misma. También se considera LLC refractaria a la de aquellos pacientes, que recaen en los primeros 12 meses post TPH. La presencia de LLC refractaria implica muy mal pronóstico. Cuando la enfermedad progresa o recae más allá del año de haber recibido fludarabina, se considera recaída tardía, pudiendo responder a un nuevo ciclo de fludarabina

ALQUILANTES

Estrategia paliativa. Los pacientes que recibieron clorambucil pueden ser tratados nuevamente con este fármaco, con buena respuesta, aunque de menor calidad y duración, hasta que aparezca resistencia.

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

AGENTES ALQUILANTES EN COMBINACIÓN

COP y CHOP. Cuando se han cruzado a COP o CHOP los pacientes resistentes a fludarabina, se han obtenido respuestas globales de 13 a 27% y de 38% respectivamente.

ANÁLOGOS PURÍNICOS

Fludarabina. Los pacientes que han recibido agentes alquilantes y son aún sensibles a los mismos, tienen, una tasa de respuesta comparable a la de los pacientes vírgenes de tratamiento. Cuando son resistentes a los alquilantes la respuesta de salvataje con fludarabina es de 35 a 45%. Combinaciones como FC, logran altas tasas de respuestas globales. Se han visto respuestas duraderas con esta asociación en 40% de pacientes que recibieron inicialmente CHOP. Las guías del National Institute of Clinical Excellence, 2001(NICI) recomiendan fludarabina oral, en los pacientes que han fallado a la primera línea con alquilantes⁹⁵. Los 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, un 20% son refractarios al inicio del tratamiento, con supervivencia menor a 1 año. Combinaciones con otras drogas como la asociación, Fludarabina/Ciclofosfamida/ Mitoxantrona (FCM) han resultado efectivas y mejorado las RG y RC. **La combinación FC logra respuestas en 38% de pacientes refractarios a fludarabina sola.**⁹⁶ No se ha confirmado la actividad de un análogo purínico cuando

ocurre refractariedad a otro. Uno de los planes con mejores resultados según los trabajos reportados es la combinación de Fludarabina + Alemtuzumab^{97,98}.

ALTAS DOSIS DE METILPREDNISOLONA

Existen pocos estudios publicados sobre su eficacia. Se han descrito **respuestas globales del 77% con 1 g/m² x 5 días cada 30 días**, incluso en 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 ulcera gastro-duodenal en actividad, en diabéticos o insuficiencia cardíaca puede usarse con precaución. En pacientes refractarios, con masas bulky, citopenias, 11 q-, malos candidatos para alemtuzumab, se ha usado la combinación MP/ rituximab, con respuestas globales de 93% y SLP de 7 meses.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Alemtuzumab

Alemtuzumab es un agente activo en pacientes en recaída o refractarios. Osterbog et al⁹⁸ (RG 42%, RC 4%, duración media 12 meses), Rawstron et al⁶¹ (RG 70%, RC 50%), Stilgenbauer et al⁵⁹ (RG 55%, RC 18%), McCune et al⁶² (RG 46%, RC 31%), Rai et al⁹⁹ (RG 33%, RC 0%, duración media 15 meses), Ferrajoli et al¹⁰⁰ (RG 35%, RC 13%, duración media 18 meses).. Con alemtuzumab se logran RC y RP en más del 56% de los pacientes con LLC resistente,¹⁰¹⁻¹⁰² ha sido aprobado por la FDA para este fin, tiene acción en pacientes con disfunción de p53, como en pacientes con 17p-. Los factores que se asociaron con una buena respuesta fueron: **niveles bajos de beta 2 microglobulina**, un recuento de **plaquetas mayor de 50 x 10⁹/l y adenopatías menores de 5cm**. No se observaron RC con adenopatías mayores de 5cm¹⁰³. Para lograr una mejor tolerancia del alemtuzumab y disminuir los riesgos infecciosos, se recomienda administrarlo por **vía subcutánea**. Puede ser utilizado en combinación con otros agentes, con buenos resultados dado el efecto sinérgico. En combinación con fludarabina puede haber respuesta en pacientes refractarios a ambos agentes usados en forma independiente⁵⁷.

La combinación fludara / alemtuzumab (FLUCAM) es factible, segura bien tolerada y con importante número de respuestas, fundamentalmente en SP y MO¹⁰⁴. Faderl señalan la eficacia de la asociación Alemtuzumab/Rituximab¹⁰⁵, en pacientes refractarios, la RG fue de 52% con 8% de RC. En este trabajo se vio una incidencia de infecciones de un 52% Por la alta incidencia de infecciones oportunistas y reactivación del CMV, es necesario realizar una correcta profilaxis y tratamiento de las mismas. Hay estudios en curso (CAM 314, MDACC) que comparan fludara vs. fludara/alemtuzumab

Rituximab

Como monoterapia en pacientes previamente tratados, tiene pobre respuesta, aun utilizado en dosis más altas que las habituales. Cuando se usó en combinación con fludarabina y ciclofosfamida, se señalaron buenos resultados. En el estudio de Wierda y col¹⁰⁶, en 177 pacientes, se obtuvieron 24% de RC y 74% de RG. La SLP y la SG fueron mejores en los pacientes que respondieron al tratamiento, en los que tenían bajos niveles de beta 2 microglobulina, ausencia de cariotipos de alto riesgo o presencia aislada de 13q-. Si bien el agregado de rituximab a fludarabina¹⁰⁷ o FC mejoró los resultados, el control a largo plazo fue limitado. La SLE y la SG en los que recayeron en un período menor o mayor a 6 meses de terminada la fludarabina fue de 6% y 58% vs. 33% y 77% respectivamente. En este grupo, 43% de los casos, presentaron mutación o delección del gen p53. La quimioterapia puede alcanzar respuestas en pacientes en que la quimioterapia o inmunoterapia solas, no la obtuvieron.

Nuevas Drogas. en fase de ensayos clínicos.

Lenalidomida. Es un análogo de la talidomida, con actividad inmunomoduladora y antiangiogénica. En un estudio fase II¹⁰⁸ en 45 pacientes, con edad media de 64 años, 26% en E III/IV y 51% refractarios a fludarabina, la RG fue de 47% con un 9% de RC. Los efectos secundarios, fueron: fatiga, trombocitopenia y neutropenia en un 80% aproximadamente. El grupo del MDACC utilizó lenalidomida en pacientes en recaída post fludarabina en combinación, con RG de 32% y RC de 7%.

Flavopiridol. Es un potente inhibidor de las ciclinas kinasas independientemente de p53. En un estudio fase I, se obtuvieron 41% de RP, en 16 pacientes refractarios a fludarabina o con citogenética de alto riesgo. Tiene alta toxicidad (lisis tumoral, neutropenia severa, síndrome de liberación de citoquinas). En otro estudio fase II, en 32 pacientes en recaída o refractario y con citogenética de alto riesgo, se obtuvieron resultados similares¹⁰⁹.

Oblimersen: Es un oligonucleótido antisentido anti -bcl2 En un estudio randomizado fase III¹¹⁰ (O'Brien y col; JCO: 2007) en 241 pacientes, se administró F/ C vs F/ C/ Oblimersen. Los resultados fueron: RC/RP en 7% vs 17% respectivamente, esto se correlacionó con mejor sobrevida y aumento SLP en el grupo con Oblimersen. Los beneficios fueron mayores en los pacientes sensibles a fludarabina. Los efectos 2º fueron: trombocitopenia y síndrome de lisis tumoral, se requiere un mayor tiempo de seguimiento para sacar conclusiones definitivas.

Otras drogas como bortezomib, anti CD 23 (lumiliximab) entre otros están en fase de ensayos clínicos.

Trasplante

Los tratamientos de rescate en LLC refractaria, logran respuestas de corta duración (media 10-20 meses), evolucionando a la recaída y muerte por la enfermedad. El uso de nuevas drogas (flavopiridol, oblimersen, lenalidomida, bortezomib, anti CD23, etc) deben formar parte de ensayos clínicos. El único tratamiento en este marco con pretendida intención curativa es el alo-TPH¹¹¹, convencional (de alta mortalidad) o con condicionante de intensidad reducida¹¹² (CIR).

RECOMENDACIONES EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y SUCESIVOS (TABLA 15)

Depende siempre del objetivo terapéutico.

1. Tratamiento paliativo en pacientes añosos.

Recaída luego de respuesta a dosis convencionales de clorambucil
repetir igual tratamiento (B; II b, NCI)

Pacientes refractarios a clorambucil

Fludarabina vía oral

Fludarabina / Ciclofosfamida vía oral

En los que no pueden recibir fludarabina: CVP y CHOP (B; II b NCI).

2. Enfermedad progresiva luego del año de haber recibido fludarabina:

Fludarabina (B; II b, NCI).

Fludarabina/ciclofosfamida.

Fludarabina /ciclofosfamida/rituximab.

3. Enfermedad progresiva antes del año haber recibido fludarabina:

Fludarabina /ciclofosfamida (B; II b NCI)

Fludarabina/ciclofosfamida/rituximab.

Alemtuzumab como tratamiento de consolidación, en pacientes en RC con persistencia de EMR o mantenimiento^{58,60}. (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 ésta es determinante de la farmacocinética de la droga. Tiene mayor vida media a menor linfocitosis).

4. Pacientes refractarios a fludarabina o fludara /ciclofosfamida

Alemtuzumab en menores de 65 años, con elementos biológicos de mal pronóstico, sin adenopatías bulky (B; 2b del NCI). En pacientes con adenopatías bulky se recomienda una cito-reducción previa con

PQT: CVP, CHOP. Altas dosis de metilprednisolona mas alemtuzumab es eficaz en estos casos.

Alemtuzumab / fludarabina con o sin ciclofosfamida.

Rituximab / fludarabina, con o sin ciclofosfamida (B; 2b del NCI).

Alemtuzumab como tratamiento de mantenimiento (según caso clínico)

Fludarabina / ciclofosfamida / mitoxantrona +/- rituximab +/- Alemtuzumab.

Otros planes y nuevas drogas. (Oblimersen, Flavopiridol, Lenalidomida, otros AcMo, Bortezomib)

5. Trasplante.

TAPH, en pacientes menores de 60 años en RC con ERM negativa.

Trasplante alogénico en pacientes jóvenes, con buen performance–status, con enfermedad de mal pronóstico, en recaída pos TAPH y en refractarios. El TPH alogénico con CIR, se preferirá al alo-TPH convencional.

Régimen condicionante dependerá del protocolo del Centro, se recomiendan aquellos basados en fludarabina ($\pm$ rituximab).

Inmuno-manipulación post trasplante está en estudio el uso de rituximab, se plantea que disminuye la incidencia de GVHD y potencia el efecto inmunológico GVL

OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Esplenectomía, se plantea en casos de:

Esplenomegalia masiva sintomática.

Citopenias refractarias, autoinmunes.

Hiperesplenismo.

La mortalidad operatoria se sitúa entre 1,5 – 9% con una morbilidad (en especial por infecciones) de 26–54%.^{113–117} En pacientes, la mayoría quimio-refractarios, en los que se realizó esplenectomía para mejorar la 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 e incluso con respuesta hematológica.

Reducción de masas ganglionares bulky. Se puede obtener respuesta en un 81% de los pacientes.¹¹⁸ Bajas dosis en lugar de dosis convencionales pueden ser suficientes en forma paliativa, con menor toxicidad.

COMPLICACIONES

INFECCIÓN

Las complicaciones infecciosas son frecuentes se observan en el 70% de las LLC en el curso de su enfermedad, con una incidencia de 0,26 – 0,47 por paciente por año y son responsables del 50% de las muertes. El reconocimiento precoz de las infecciones y la indicación de un tratamiento apropiado es fundamental para lograr una mejor sobrevida. Los factores que predisponen a las infecciones se relacionan con la enfermedad y con los tratamientos. Se destacan, hipogammaglobulinemia, neutropenia, linfopenia con descenso de CD4, alteración funcional de células T, NK y del complemento.¹¹⁹ El riesgo es mayor, con la edad y estadios avanzados, y en pacientes con tratamiento con análogos purínicos o alemtuzumab. La tasa de infección luego de fludarabina puede ser entre 80–90% en pacientes con tratamientos previos y refractarios a fludarabina.¹²⁰ Los agentes más frecuentes son:

Bacterias (*Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus*, Gram (-) con afectación respiratoria, píelonefritis, sepsis, compromiso de tejidos blandos y tracto urogenital.

Hongos (candidiasis).

Virus (herpes zoster).

Infecciones oportunistas (*Pneumocystis carinii*) han aumentado desde la introducción de fludarabina, altas dosis de metilprednisolona y alemtuzumab. Se debe educar al paciente acerca del riesgo de infecciones y la necesidad de consulta médica precoz ante síntomas orientadores

Profilaxis

- ***Pneumocystis carinii*** con trimetoprim–sulfametoxazol o pentamidina, se recomienda de rutina en todos los pacientes que reciben análogos purínicos o alemtuzumab, se debe continuar por un período mínimo de 6 a 12 meses luego de finalizar los tratamientos, o mayor, de persistir linfopenia con CD4 inferior a 400. (C; IV del NCI).
- **Herpes zoster/simple** con aciclovir, para pacientes que reciben análogos purínicos o alemtuzumab, particularmente si hubo una historia previa de infección herpética. La duración de la profilaxis anti herpética es incierta, se debe continuar mientras persistan factores de riesgo, CD4 <400, hipo gammaglobulinemia.
- **Candidiasis** u otras micosis, con fluconazol en pacientes que reciben altas dosis de metil-prednisolona, análogos purínicos o alemtuzumab.
- **Reactivación del CMV**, puede verse en el 10% de los pacientes tratados con alemtuzumab. Se recomienda efectuar PCR para CMV semanal y si es positivo, diferir el tratamiento, continuar el control y según el cuadro clínico iniciar antivirales del tipo del ganciclovir i.v. o valganciclovir v.o. Puede reiniciarse terapia con alemtuzumab una vez negativizado el PCR. Datos recientes, de un estudio randomizado, indicaron que valganciclovir

previno eficazmente la reactivación del CMV comparado con valaciclovir (0% vs 35%; $P=.004$).

Hipogammaglobulinemia Los pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes deben ser tratados con **gammaglobulina iv** (Ig iv) profiláctica periódica. (A; Ib del NCI). En un estudio en pacientes con niveles de Ig G inferiores al 50% del normal o historia de infecciones, que recibieron Ig i.v. 400 mg/kg cada 3 semanas por un año o placebo,¹²¹ los que recibieron Ig tuvieron significativamente menos infecciones bacterianas e inicio más tardío de la primera infección, durante el período del estudio. No se encontró beneficios 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.¹²²⁻¹²³ Ningún estudio ha demostrado efectos sobre la incidencia de infecciones virales, micóticas ni SG.¹²⁴

No es claro el beneficio de la profilaxis antibacteriana inespecífica en pacientes neutropénicos con LLC, sin embargo se recomienda la administración de quinolonas en casos de neutropenia severa menor a 500/mm³, asociada a factores estimulantes de colonia granulocítica (G-CSF).

Vacunación La inmunización ha tenido una respuesta subóptima¹²⁵. 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 (alemtuzumab, post trasplante, etc.) que disminuyen la eficacia de la vacunación, y el tipo de vacunas. Las vacunas con gérmenes vivos atenuados, pueden no ser seguras en pacientes severamente inmunodeprimidos.

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

En un estudio del grupo GIMEMA de complicaciones inmunes en LLC, 2006, se destaca en un análisis multivariado, que la edad mayor de 69 años, el estadio C de Binet y la administración de una 1ra o 2da línea de tratamiento, son factores independientes, relacionados con el desarrollo de complicaciones hematológicas autoinmunes. Los fenómenos autoinmunes no hematológicos, se presentaron con mayor frecuencia en etapas tempranas de la enfermedad.

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) en general es por anticuerpos (Ac) calientes, y se asocia a Test de Coombs (+), hiperbilirrubinemia indirecta, aumento de LDH y reticulocitosis elevada. En un estudio del MDACC 2007, solo un 18 % de los pacientes, tuvieron Test de Coombs (+), lo que no descarta el diagnóstico, si se presentan los otros elementos. Se señala como factor de riesgo el nivel elevado de Beta 2 MG. El tratamiento con FCR no redujo la incidencia de esta complicación. La AHAI se observa en 4 a 40%, de los casos, el PTA en 1 a 2% y la aplasia pura de serie roja en menos de 1%.¹²⁶ Estas complicaciones ocurren más frecuentemente en el curso de la enfermedad y en especial en estadios avanzados. Las citopenias autoinmunes, no tendrían impacto en la SG.

La incidencia de AHAI en pacientes tratados con fludarabina como primera línea, es del 2% y alcanza más de 20% en pacientes con pesados tratamientos previos¹²⁷.

El tratamiento de la AHAI 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.¹²⁸ La reexposición a fludarabina genera hemólisis recurrente, aunque se ha informado de pacientes que la han tolerado bajo tratamiento con ciclosporina. En pacientes que han sufrido una citopenia autoinmune vinculada a tratamiento con análogos purínicos, se recomienda evitar un nuevo tratamiento con estas drogas (B; IIa del 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 que su uso se haga con mucha precaución, debiendo monitorizarse regularmente los niveles de hemoglobina, la prueba de Coombs, así como los elementos de hemólisis. La asociación de fludarabina con coclofosfamida y/o rituximab disminuiría su incidencia.

La AHAI por Ac fríos es menos frecuente y en general requiere tratamiento de la enfermedad de fondo ya que no suele responder a las pautas empleadas en la AHAI por Ac calientes.

La aplasia pura de la serie roja puede ser tratada con esteroides, ciclosporina, rituximab o alemtuzumab. Según estudios recientes, rituximab ha sido eficaz en el tratamiento de estas tres citopenias autoinmunes, refractarias a otros tratamientos.¹²⁹⁻¹³¹ Así mismo se informan importantes resultados con alemtuzumab en pacientes con citopenias refractarias autoinmunes.

Se destaca el beneficio del uso de eritropoyetina (EPO) en anemias no autoinmunes, con deficiencia relativa de EPO. Se obtiene una disminución de los requerimientos transfusionales y mejoría de la calidad de vida, (A del NCI).

TRANSFORMACIÓN LINFOMATOSA (SÍNDROME DE RICHTER)

El Síndrome de Richter¹³² se refiere al desarrollo secundario de una hemopatía maligna linfoide, en general un LNH agresivo, en un paciente que cursa una LLC.¹³³⁻¹³⁵ Además de los LNH, actualmente se conoce la asociación con la leucemia prolinfocítica (LPL)^{136,137}, la enfermedad de Hodgkin (EH), la leucemia aguda linfoblástica (LAL), y el mieloma múltiple (MM)^{138, 139}. La asociación puede darse en forma simultánea con el diagnóstico de LLC, o más frecuentemente en la evolución. La mayoría de los casos corresponden a linfomas difusos a grandes células B (LDGCB), que pueden presentarse en 3 a 5% de las LLC y representa el 76% de los síndromes de Richter, en un 10–15% se presentan células Reed–Sternberg (RS) like. La asociación con formas pleomórficas o linfomas de “alto grado” tales como linfoma de Burkitt o linfomas de células T nodales o extranodales han sido descriptas. Los linfomas surgen de la transformación de la clona leucémica, o pueden no estar relacionados clonalmente. Ha sido detectado el virus de Epstein–Barr en las células Reed–Sternberg like, en pacientes tratados con análogos purínicos^{140, 141}. En su patogenia se mencionan factores citogenéticos, inmunosupresión, y el virus de Epstein–Barr. Se deberá tener en cuenta este diagnóstico ante la presencia de: adenopatías de crecimiento progresivo, masas abdominales, compromiso extranodal, fiebre de naturaleza inexplicable, pérdida de peso y duplicación de los niveles de LDH.¹⁴²

Terapéutica y pronóstico. El pronóstico es muy malo, con sobrevivencia media inferior al año. No hay un tratamiento estándar, siendo la mayoría de pobres resultados, con una expectativa de vida de 6 a 12 meses. El pronóstico es más grave en pacientes con localizaciones extranodales (piel, tubo digestivo, sistema nervioso central)¹⁴³⁻¹⁴⁵. Se han ensayado diferentes planes de quimioterapia, CHOP, M-BACOP, DHAP, HiperCVAD. Nuevas terapias en base a análogos de las purinas, anticuerpos monoclonales y alo-TPH con CIR, podrían mejorar la evolución del síndrome de Richter (fludarabina, rituximab +/- radiotrazadores, alemtuzumab, etc.), así como la utilización de vacunas antitumorales específicas y nuevos fármacos en fase experimental¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Los resultados, si bien parecen más alentadores que los convencionales, requieren mayor tiempo de evaluación.

Transformación a Leucemia Prolinfocítica (LPL) En 1978 Enno¹³⁶ y colaboradores describieron 7 pacientes con LLC en los cuales se corroboró un aumento progresivo de prolinfocitos circulantes y refractariedad al

tratamiento. Como otras formas de síndrome de Richter, el desarrollo de la LPL ha sido subreportado, el "U.S. Intergroup Study" (CALGB 9011) sugiere que la LPL se desarrollaría en el 2% de las LLC y representaría más del 20% de los síndromes de Richter. El tiempo medio de aparición es de 14 a 36 meses. Los hallazgos más frecuentes asociados con esta transformación son, la presencia de una esplenomegalia dominante, con aumento progresivo de la proporción de prolinfocitos periféricos y adenopatías de pequeño tamaño, generalizadas. Se puede detectar una elevación de la LDH, asociado a síntomas B. (30%). La morfología prolinfocítica se identifica por elementos linfoides de gran tamaño, con núcleo redondo y nucleolos prominentes. Pacientes con menos de 10% de prolinfocitos circulantes son calificados como formas típicas de LLC, con más de 55%, son definidos como LPL y entre 11 y 55%, son catalogados como LLC/LPL. Los hallazgos inmunofenotípicos de la LLC/LPL pueden ser variables, y comparten características de ambas entidades.

Tratamiento Las terapias basadas en agentes alquilantes son ineficaces. Algunos autores han propuesto, en pacientes más jóvenes, terapias basadas en alo-TPH convencional o CIR. En ausencia de tales opciones, los análogos purínicos parecen ser una terapia promisorio.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL (SLT)

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.

En caso de hiperuricemia en el contexto de un SLT, se puede usar rasburicasa, que acelera la degradación oxidativa del ácido úrico, en asociación con las medidas anteriores.

SEGUNDAS NEOPLASIAS. Pueden aparecer hasta en un 11% de los pacientes con LLC. En los pacientes de riesgo bajo e intermedio, la mortalidad está determinada por progresión de la enfermedad, en el 24%, y por complicaciones infecciosas o segundas neoplasias en el 38%. Se recomiendan controles periódicos, para la detección precoz de cáncer de mama, colon, próstata, cuello uterino, pulmón, piel, etc., según protocolos establecidos, así como evitar la exposición a carcinógenos (tabaco, luz solar, etc.).

PRINCIPALES PLANES DE QUIMIOTERAPIA. 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 días1–3 i.v.

Ciclofosfamida 250 mg/m² días1–3 i.v.

FR

Rituximab 375 mg/m² iv. día 1.

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

FCR

Rituximab 375 mg/m² iv. día 1

Fludarabina 25 mg/m² i.v. días 1–3

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

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

Alemtuzumab s.c. 30 mg 3 veces por semana.

- ☐ **La primera semana se puede comenzar con 10 mg** y luego pasar a 30 mg (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 4 semanas.
 - 30 mg una vez por mes por lo menos por 6 a 12 meses (o hasta alcanzar la RC molecular).

PROFILAXIS

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

Herpes virus: aciclovir (hasta 2 comp. cada 8 horas). Deberá continuarse hasta 2 – 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Citomegalovirus. Monitorización de la viremia a CMV por técnicas de PCR para detección precoz del mismo y comienzo con drogas antivirales.

Valganciclovir vía 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 cuantifiquen la carga viral por PCR, para mejor manejo de la intensidad y beneficio del tratamiento antiviral.

Profilaxis antimicótica. Según consideración de cada equipo.

Tabla 1 **ESTUDIOS CON FINES DIAGNÓSTICOS**

Se recomienda realizar en todos los casos

Historia Clínica

Hemograma

Inmunofenotipo

PEF y cuantificación de Ig séricas.

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

Serología para Hepatitis A, B C y CMV, HIV

Ecografía abdominal.

Beta 2 microglobulina (B 2 MG)

LDH.

CD38

ZAP-70 (si está disponible)

Estudio citogenético, FISH (salvo tratamiento paliativo)

Se recomienda realizar según caso clínico

Mielograma

Biopsia de médula ósea

Biopsia de adenopatía

Test de Coombs, si se sospecha hemólisis, reticulocitosis

Estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de la Ig (IgVH).

Estudios de Imagen: Radiografía de tórax, TAC tóraco abdómino pélvica

Timidino kinasa sérica, CD23 soluble.

Tabla 2 **INMUNOFENOTIPO TÍPICO DE LA LLC**

Ig de superficie (IgM y/o IgD) débil, CD5+, CD19+, CD 23+ y CD79B+/-, CD22+/- y FMC7+/-.

TABLA 3 **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLASICOS**

National Cancer Institute Sponsored Working Group. International Workshop on CLL

Linfocitosis absoluta en sangre periférica
 > 5000/ mm³ (NCI Working Group)
 >10.000/mm³ (IWCLL)
Linfocitos pequeños, de aspecto maduro
Inmunofenotipo característico
Médula ósea con infiltración linfoide mayor al 30%

Tabla 4 **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MÍNIMOS**

LLC
Linfocitosis crónica en sangre periférica >5000/mm³, con inmunofenotipo característico.
Linfocitosis monoclonal B (LMB)
<5000 linfocitos monoclonales B, con el IF de LLC, sin citopenias, adenomegalias, hepato-esplenomegalia, ni síntomas relacionados a la enfermedad

Tabla 5 **SCORE DIAGNÓSTICO DE LLC POR INMUNOFENOTIPO.**

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

Probabilidad diagnóstico de LLC:(4-5 puntos) 92%; (3p) 6%; (1-2p) 2%

Tabla 6 ESTADIOS DE RAI

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

Tabla 7 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.		

TABLA 8 ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

Estadío clínico de Rai y Binet (IWGLLC)

Riesgo bajo: A (0).

Riesgo intermedio: A (I) A (II) B (I) B (II).

Riesgo alto: C (III) C (IV).

Parámetros morfológicos

Infiltración medular: difusa, nodular, intersticial o mixta y atípías celulares.

Parámetros biológicos

Tiempo de duplicación linfocitaria (TDL)

LDH.

Beta 2 microglobulina.

Citogenética.

Análisis del estado mutacional del gen IgVH.

CD38 / ZAP 70.

Tabla 9 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO CITOGENETICO

Alto riesgo FISH, delección 17 p(-) y/o mutación/delección del gen p53 u 11q (-)

Estado no mutado del gen IgV(H)

No definido: ZAP-70 (+) y CD 38 (+)

Riesgo intermedio

Pacientes sin los elementos anteriores, con trisomía 12

Bajo riesgo

Citogenética normal o delección del 13q.

Tabla 10 INDICACIONES PARA INICIO DE TRATAMIENTO *National Cancer Institute – Sponsored Working Group*

Insuficiencia medular progresiva: desarrollo o agravación de la anemia y/o trombocitopenia. Adenomegalias masivas >10 cm o progresivas. 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 de 2 o más semanas. - Fatigabilidad marcada. - Sudores nocturnos. Citopenias auto inmunes. Transformación: Richter o prolinfocítica. * excluir otras causas, en especial, infección. Pueden iniciar tratamiento en etapas tempranas, pacientes asintomáticos, con factores de mal pronóstico, que anticipen una evolución progresiva a corto plazo, formando parte de estudios clínicos.
--

TABLA 11 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Respuesta Completa (RC):

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

Respuesta Parcial (RP):

- Descenso $\geq$ 50% de la linfocitosis en SP.

Reducción $\geq 50\%$ de adenopatías o hepato-esplenomegalia.
Plaquetas > 100.000 ; Hb $> 11\text{g/dl}$, o $\geq 50\%$ de aumento (sin transfusiones).
Cambios de estadio C al A o B, o de el B al A.
Si persisten nódulos linfoides en MO, se califica de respuesta nodular parcial.

Enfermedad progresiva:

Aumento $> 50\%$ de: linfocitosis y hepato-esplenomegalia o su aparición.
Aumento $> 50\%$ 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 negativa (ERM)

Se establece por citometría de flujo o ASO-PCR.

Tabla 12 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Estrategia paliativa, o se busca RC con respuesta molecular (ERM -)

La decisión depende:

Factores del paciente: edad, *performance-status*, comorbilidad y expectativa.

Factores de la enfermedad: síntomas y signos, estadio, factores pronóstico.

Tratamientos previos: grado y duración de la respuesta, toxicidad, efectos secundarios, contraindicaciones.

TABLA 13 TRATAMIENTO INICIAL

Fludarabina.

Fludarabina – ciclofosfamida (FC)

Fludarabina – rituximab (FR).

Fludarabina – ciclofosfamida – rituximab (FCR)

Si contraindicación para el uso de fludarabina o enfoque paliativo.

Clorambucil $\pm$ prednisona

Ciclofosfamida $\pm$ prednisona

CVP, CHOP, miniCHOP, CAP.

TABLA 14 TRATAMIENTO. RECOMENDACIONES DE ACUERDO AL OBJETIVO TERAPÉUTICO Y EDAD

LLC < 70 años

E A Y B NO EVOLUTIVOS SIN FACTORES BIOLÓGICOS DE MAL PRONÓSTICO

Observación y control

E A EVOLUTIVO, B Y C

Fludarabina ± Ciclofosfamida (FC)

Fludarabina/Ciclofosfamida/Rituximab (FCR)

Si EMR+ considerar:

Alemtuzumab

Alo-trasplante CIR en < 65 años, con donante compatible

Si EMR (-) considerar: TAPH

E A INDOLENTES, NO EVOLUTIVOS CON FACTORES DE MAL PRONOSTICO

Observación y control.

Tratamiento = a B y C (del 17p, IgVH no mutada, ZAP70+ CD38+)

Alemtuzumab o FLUCAM (del/mutación de p53)

LLC > 75 años

E A

Observación y control.

E B INDOLENTE:

Observación y control

E B EVOLUTIVO Y C

Clorambucil. MiniChOP.

Fludarabina vo.

Fludarabina/Cy

LLC: De 70 a 75 años

Si indicación de tratamiento tener en cuenta: *performance status*, comorbilidad, expectativa de vida, factores pronósticos, para decidir alternativa terapéutica, que estará entre las pautas precedentes.

TABLA 15 SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y SUCESIVOS

Tratamiento paliativo en pacientes aÑosos
Clorambucil Fludarabina v o. Fludarabina/Ciclofosfamida v o. CVP
Enfermedad progresiva >1 aÑo de haber recibido fludarabina:
Fludarabina Fludarabina/ciclofosfamida. Fludarabina/ciclofosfamida/rituximab.
Enfermedad progresiva antes del aÑo haber recibido fludarabina:
Fludarabina/ciclofosfamida Fludarabina/ciclofosfamida/rituximab. Alemtuzumab, en EMR+ o mantenimiento sc.
Pacientes refractarios a fludarabina o fludara /ciclofosfamida
Alemtuzumab en < 65 aÑos, sin adenopatÍas bulky. Si adenopatÍas bulky: cito-reducci3n CVP, CHOP, metilprednisolona. Alemtuzumab + fludarabina +/- ciclofosfamida. Rituximab + fludarabina, +/- ciclofosfamida. Alemtuzumab como mantenimiento (segÚn caso clÍnico). Fludarabina/ ciclofosfamida/mitoxantrona +/- rituximab +/- Alelmtuzumab. Nuevas drogas: Oblimersen, Flavopiridol, Lenalidomida, otros AcMo, Bortezomib
Trasplante. TAPH, en < 60 aÑos con ERM negativa. Alo-TPH convencional o CIR en refractarios o recaÍda pos TAPH. El CIR, se preferirá al convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sgambati MT, Linet MS, Devesa SS. Chronic Lymphocytic Leukemia: Epidemiological, Familial, and Genetic Aspects. *Chronic Lymphoid Leukemias* (ed. BD Cheson) 2001 pp. 33–62. Marcel Dekker, New York.
2. Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J, Cullen M, Kennedy B, Richards SJ, Jack AS, Matutes E, Catovsky D, Hillmen P, Houlston RS. Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. *Blood*, 2002; 100, 2289–2290.
3. Yuille MR, Houlston RS, Catovsky D. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 1998, 12, 1696–1698.
4. Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JAL, Evans PAS, 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* 2004;18; 915–926.
6. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, Buchbinder A, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999: 94, 1840–1847.
7. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, Oscier DG. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*, 2002: 99, 1023–1029.
8. Ibrahim S, Keating M., Do KA, O'Brien S, Huh YO, Jilani I, Lerner S, Kantarjian HM, Albitar M. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2001: 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* 2003: 101; 1262–1269,.
10. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson F.K. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999: 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. Somatically mutated Ig VH3–21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002: 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. ZAP-70 Expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J Med*, 2003; 348, 1764–1775.
13. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al: ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004; 363: 105–11.
14. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, 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* 2004; 351: 893–901
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. V(H)mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002; 100, 1410–1416.
17. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, Glide S, Davis ZA, Ibbotson RE, Corcoran MM, Chapman RM, Thomas PW, Copplestone JA, Orchard JA, Hamblin TJ. 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*, 2002; 100, 1177–1184.
18. Di Raimondo F, Giustolisi R, Lerner S, Cacciola E, O'Brien S, Kantarjian H, Keating MJ. 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. Knauf WU, Ehlers B, Mohr B, Thiel E, Langenmayer I, Hallek M, Emmerich B, Adorf D, Nerl C, Zwingers T. Prognostic impact of the serum levels of soluble CD23 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1997; 89, 4241–4242.
20. Schwarzmeier JD, Shehata M, Hilgarth M, Marschitz I, Louda N, Hubmann R, Greil R. The role of soluble CD23 in distinguishing stable and progressive forms of B-chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2002; 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. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999; 93, 1732–1737.
22. Dohner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, Diehl D, Schlenk R, Coy J, Stilgenbauer S. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*, 1995; 85, 1580–1589.

23. Byrd, JC, Smith L, Hackbarth ML, Flinn IW, Young D, Proffitt JH, Heerema NA. Interphase cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia may predict response to rituximab. *CancerRes.*, 2003 : 63, 36–38.
24. Rawstron AC, Kennedy B, Evans PA, Davies FE, Richards SJ, Haynes AP, Russell NH, Hale G, Morgan GJ, Jack AS, Hillmen P. 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*, 2001: 98, 29–35.
25. Pfitzner T, Reiser M, Barth S, Borchmann P, Schulz H, et al. Quantitative molecular monitoring of residual tumor cells in chronic lymphocytic leukemia. *Ann.Hematol.* 2002: 81, 258–266.
26. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, Rai KR. National Cancer Institute–sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*, 1996: 87, 4990–4997
27. 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, 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 and Montserrat E. Different clinical value of minimal residual disease after autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002: 99;1873–1874.
32. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, Leporrier M, Jaubert J, Lepeu G, Dreyfus B, Binet JL, 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 Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Meta–analysis of the Randomized Trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J. of National Cancer Inst.* 1999: 91, 861–868.

34. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Blasinska–Morawiec M, Krykowski E, Dmoszynska A, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first– line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*, 2000: 96, 2723–2729.
35. Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, Desai DV. Chlorambucil vs. combined chlorambucil corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 1973: 31, 502–508.
36. Catovsky D, Richards S, Fooks J, Hamblin T. CLL trials in the United Kingdom. The Medical Research Council CLL Trials 1, 2, 3. *Leuk. Lymphoma*, 1991: suppl, 105–107.
37. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage A chronic lymphocytic leukaemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Blood*, 1990: 75, 1422–1425.
38. Montserrat E, Alcalá A, Parody R, Domingo A, García–Conde J, Bueno J, Ferran C, Sanz, MA, Giralto M, Rubio D. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Cancer*, 1985: 56, 2369–2375.
39. Raphael B, Andersen JW, Silber R, Oken M, Moore D, Bennett J. 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.*1991: 9, 770–776.
40. Jaksic B. Brugiattelli M. High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B–CLL—IGCI CLL–01 trial. *Nouv Rev Fr Hematol.*, 1988: 30, 437–442.
41. Jaksic B, Brugiattelli M, Krc I, Losonczi H, Holowiecki J, Planinc–Peraica A, Kusec R, Morabito F, Lacopino P, Lutz D. 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*, 1997: 79, 2107–2114.
42. Keating MJ, O’Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, Freireich EJ, Estey E, Kantarjian H. Long–term follow–up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood*, 1998: 92, 1165–1171.
43. O’Brien S, Kantarjian H, Beran M, Smith T, Koller C, Estey E, Robertson LE, Lerner S, Keating M. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis–derived prognostic model for response to treatment. *Blood*, 1993: 82, 1695–1700.

44. Boogaerts MA, Van Hoof A, Catovsky D, Kovacs M, Montillo M, Zinzani PL, Binet JL, Feremans W, Marcus R, Bosch F, Verhoef G, Klein M. Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin.Oncol.* 2001; 19, 4252–4258.
45. Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, Wyld P, Hiddemann W. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisilone (CAP) for the treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet* 1996; 347, 1432–1438.
46. Leparrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, Rapp MJ, Jaubert J, Autrand C, Divine M, Dreyfus B, Maloum K, Travade P, Dighiero G, Binet JL, Chastang C. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*, 2001; 98, 2319–2325.
47. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N.Engl.J Med*, 2000; 343, 1750–1757.
48. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, Wierda W, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy *Blood*, 2008; 111: 1816 - 1819.
49. Dekker M, Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Kolitz JE, Elias L, Appelbaum FR, Hines JD, Shepherd L, Larson RA, Schiffer CA 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.* 2002, 20, 3878–3884.
50. Jaksic B, Brugiatelli M, Suci S. Fludarabine versus high-dose continuous chlorambucil in untreated patients with B-CLL: results of CLL1 EORTC randomized trial. *Hematol. Cell*, 2000: 42
51. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:885-891
52. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 793-798.
53. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Bidet JL, Hillmen P, Byrd J, Albitar M, Brettman L, Santabárbara P, Wacker B, Rai KR. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 2002; 99, 3554–3561.

54. Keating MJ, 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* 2005; 23: 4079–4088
55. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke, E, Vardiman JW, Rai K, Schiffer CA, Larson, RA. 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*, 2003: 101, 6–14.
56. Byrd JC, Rai K, and Peterson BL, 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* 2005 : 105: 49–53
57. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, Ryan M, Speed K, Lucas G, Hillmen P. Campath–1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002: 99, 2245–2247.
58. Montillo M, Tedeschi A, Cafro, AM, Rossi V, D'Avanzo G, Pungolino E, Cairoli R, Oreste P, Veronese S, Brando B, Morra E. Sequential Subcutaneous Administration of CAMPATH–1H as Treatment of Minimal Residual Disease in CLL Patients Responding to Fludarabine (FAMP). *Blood*, 2002: 100, 805a
59. 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; 2004: Abstract 478
60. 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* 2005: 23: 2971–2979
61. 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; 15;103:2027–2031
62. 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; 43:1007–1011.
63. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, Broliden P.A, Celsing F, Hjalmar V, Mollgard L, Rebello P, Hale G, Waldmann H, Mellstedt H, Osterborg A. 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*, 2002; 100, 768–773
64. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al.: Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103 : 3278–3281
 65. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N. Engl. J Med*, 2002; 347, 452–453
 66. 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* 2004; 103:2850–2858,
 67. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Gribben JG et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993; 82: 1366–1376.
 68. Khouri IF, Keating MJ, Vriesendorp HM et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *J Clin Oncol* 1994;12: 748–58.
 69. Khouri I, Keating MJ, Champlin RE. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 1998; 5:454–459.
 70. Pavletic ZS, Bierman PJ, Vose JM, et al: High incidence of relapse after autologous stem-cell transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9:1023–1026,
 71. 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* 2000; 96:482a.
 72. 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: 397a.
 73. Dreger P, von Neuhoff N, Sonnen R et al. Feasibility and efficacy of early autologous stem cells transplantation for poor-risk CLL. *Blood* 2000; 96: 483a
 74. Milligan DW, Fernandes S, Dasgupta A, Matutes E 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.
 75. Michallet M, Thiebaut A, Dreger, P. et al. Peripheral Blood stem cell (PBSC) mobilization and transplantation after fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukaemia, a report of the European Blood and Marrow Transplantation CLL subcommittee on behalf of the EBMT Chronic Leukaemias Working Party (CLWP). *British Journal of Haematology* 2000;108; 595–601.

76. Lysak D, Koza V et al. Mobilization of peripheral blood stem cell in CLL patients after front-line fludarabine treatment. *Ann Hematol.*2005; 84: 456–61.
77. Ritgen M, Lange A, Stilgenbauer S, Dohner H, Bretscher C, Bosse H, Stuhr A , Kneba M, Dreger P. Unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status remains an adverse prognostic factor after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2003: 101, 2049–2053.
78. Stilgenbauer S, Neuhoﬀ N, Bullinger L, Krober A, Lichter P, Dreger P, Dohner H Deletion 11q23 identifies B-CLL patients at high risk for molecular disease persistence after high dose therapy and autografting. *Blood* 2000: 96; 715a.
79. 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: 205a.
80. Horowitz MM, Montserrat E, Soboconski K et al. Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) for chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2000; 96: 522a.
81. Doney KC, Chauncey T, Appelbaum FR. Allogeneic related donor hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 817-823.
82. 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.
83. Pierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl E, Ferrajoli A, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia *Blood*, 2007; 109: 4679 - 4685
84. 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: 717-722.
85. 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
86. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, Wiktor-Jedrzejczak W, Niederwieser D, Hallek M, Montserrat E; Chronic Leukemia Working Party of the EBMT Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21, 12-17.
87. 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.

88. 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.
89. Khouri I, Keating M, Körbling M 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*, 1998; 16; 2817–2824
90. 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.
91. Dreger P, Brand R, Hansz J 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.
92. Khouri I, Lee MS, Saliba et al. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: Impact of rituximab on immunomodulation and survival. *Experimental hematology* 2004; 32; 28–35.
93. Sorror ML; Maris MB; Sandmaier BM et al. Hematopoietic cell Transplantation After Nonmyeloablative Conditioning for Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23; 3819–3829.
94. Perez-Simon JA, Kottaridis PD, Martino R, Craddock C, Caballero D, et al. Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood*, 2002; 100, 3121–3127.
95. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of fludarabine for B-cell lymphocytic leukaemia. *Technology Appraisal Guidance*. 2001: 29
96. O'Brien S., Kantarjian H, Beran M, Koller C, Talpaz M, Lerner S Keating MJ. Fludarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 1997; 11, 1631–1635.
97. Mavromatis B, Cheson BD: Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21 (9): 1874–81
98. Osterborg, A., Dyer, M.J., Bunjes, D., Pangalis, G.A., Bastion, Y., Catovsky, D., & Mellstedt, H. 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.*, 1997; 15, 1567–1574.

99. Rai, K., Coutre, S., Rizzieri, D., & et al Efficacy and Safety of Alemtuzumab (Campath-1H) in Refractory B-CLL Patients treated on a Compassionate basis. *Blood*, 2001; 98, 365a.
100. 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 15;98:773-8
101. Montserrat E, Moreno C, Esteve J, Urbano-Ispizua A, Giné E and Bosch F. How I treat refractory CLL. *Blood*, 2006; 107: 1276 – 1283.
102. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, et al Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study *Blood*, 2002; 99: 3554 - 3561.
103. 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; 103: 2027 – 2031.
104. Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R, et al. Fludarabine in Combination With Alemtuzumab Is Effective and Feasible in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase II Trial. *JCO* 2005; 1: 7024-7031.
105. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Giles FJ, Koller C, Ferrajoli A, Verstovsek S, Pro B, Andreeff M, Beran M, Cortes J, Wierda W, Tran N, and Keating MJ. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood*, 2003; 101: 3413 - 3415.
106. 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* 2005;23:4070-4078
107. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, Shepherd L, Hines JD, Schiffer CA, and Larson RA 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*, 2005; 105: 49 - 53.

108. Chanan-Khan AA, Cheson BD. Lenalidomide for the Treatment of B-Cell Malignancies. *JCO* 2008; 20: 1544-1552
109. Byrd JC, Lin TS, Dalton T, Phelps DWMA, Fischer B et al. Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2007; 109: 399 - 404.
110. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, Larratt LM, Skotnicki A, Koziner B, Chanan-Khan AA, Seymour J, Bociek RG, Pavletic S, Rai KR. Randomized Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide With or Without Oblimersen Sodium (Bcl-2 antisense) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *JCO* 2007; 20: 1114-1120
111. Jabbour E, Keating MJ, Champlin RE and Khouri IF. Mini Review. Stem cell transplantations for chronic lymphocytic leukemia: should not more patients get a transplant? *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34, 289–297.
112. Delgado J, Thomson K, Russell N et al. Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study *Blood*, 2006; 107: 1724 - 1730.
113. Christensen BE, Hansen MM, Videbaek A. Splenectomy in chronic lymphocytic leukaemia. *Scand. J Haematol*, 1977;18, 279–287.
114. Cusack JC Jr, Seymour JF, Lerner S, Keating MJ & Pollock RE. Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Am. Coll. Surg.* 1997; 185, 237–243.
115. Delpero JR, Houvenaeghel G, Gastaut JA, Orsoni P, Blache JL, Guerinel G & Carcassonne Y. Splenectomy for hypersplenism in chronic lymphocytic leukaemia and malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Surg.* 1990, 77, 443–449.
116. Neal TF Jr., Tefferi A, Witzig TE, Su J, Phyliky RL & Nagorney DM. Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience with 50 patients. *Am J Med* 1992; 93, 435–440.
117. Pegourie B, Sotto JJ, Hollard D, Michallet M, Sotto MF. Splenectomy during chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 1987; 59, 1626–1630.
118. Girinsky T, Guillot-Vals D, Koscielny S, Cosset JM, Ganem G, et al. 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.*, 2001: 51, 148–155.

119. Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment. *Leuk. Lymphoma* 1994: 13, 203–214.
120. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. 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*, 2002: 94, 2033–2039.
121. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood*, 1989: 73, 366–368.
122. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch C, Lee M. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994: 88, 209–212.
123. Jurlander J, Geisler CH & Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol* 1994: 53, 114–118.
124. Weeks JC, Tierney MR & Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991: 325, 81–86.
125. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, Kayhty H, Olander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001: 114, 107–110.
126. Hamblin T. Autoimmune Disease and Its Management in Chronic Lymphocytic Leukemia. 2001, pp. 435–458.
127. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, Hamon MD, Oscier DG, Hamblin TJ. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995: 91, 341–344.
128. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, Girelli G. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 2000: 95, 2786–2792.

129. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002: 99, 1092–1094.
130. Gupta NK, Kavuru S, Patel D, Janson D, Driscoll N & Ahmed S. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2002: 10, 2092–2095.
131. Hegde UP, Wyndham HW, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002: 100, 2260–2262.
132. Richter MN. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphocytic leukemia. *Am J Pathol* 1928; 4:285-292
133. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes JE, Thomas DA, Albitar M, Schlette ES, Faderl S, Sarris A, Keating MJ, Giles FJ. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome. *Leuk. Lymphoma*, 2001: 42; 329–337.
134. Giles FJ, O'Brien SM, Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia in (Richter's) transformation. *Semin. Oncol*, 1998 :25; 117–125.
135. Cabanillas F, Keating MJ. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin. Oncol.* 1993: 11, 1985–1989.
136. Enno A, Catovsky D, O'Brien M et al. "Prolymphocytoid" transformation of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1979; 41:9-418
137. Novoa JE, De Bellis R et al. Kaposi's sarcoma in the course of Chronic Lymphocytic Leukemia treated with Fludarabine monophosphate. Case report. European Hematology Association. Amsterdam, 2006.
138. Swords R, Bruzzi J, Giles F. Recent advances in the diagnosis and therapy of Richter's syndrome. *Med Oncol.* 2007; 24: 17-32.
139. Robak T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2004, 9:387-400

140. Yee KW, O'Brien SM, Giles FJ. Richter's syndrome: biology and therapy. *Cancer J*. 2005; 11:161-174.
141. Ansell AM, Li CY, Lloyd RV, Phylly RL. Epstein-Barr virus infection in Richter's transformation. *Am J Hematol* 2007; 60; 99-104.
142. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, Wen S, Do KA, Smith SC, Lerner S, Freireich EJ, Keating MJ. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006;.24:2343-2351
143. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol*.2007; 25:799-804.
144. Smit LA, van Maldegem F, Langerak AW, van der Schoot CE, de Wit MJ, Bea S, Campo E, Bende RJ, van Noesel CJ. Antigen receptors and somatic hypermutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia with Richter's transformation. *Haematologica* 2006; 91:903-911
145. Reiniger L, Bődör C, Bognár A, Balogh Z, Csomor J, Szepesi A, Kopper L, Matolcsy A. Richter's and prolymphocytic transformation of chronic lymphocytic leukemia are associated with high mRNA expression of activation-induced cytidine deaminase and aberrant somatic hypermutation. 2006, 20:1089-1095
146. Rodig SJ., Abramson JS., Pinkus GS., Treon SP, David M. et al. Heterogeneous CD52 Expression among Hematologic Neoplasms: Implications for the Use of Alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Leukemia Lymphoma* 2007; 80: 234- 243.
147. Janssens A, Berth M, De Paepe P, Verhasselt B, Van Roy N, Noens L, Philippé J, Offner F. EBV negative Richter's syndrome from a coexistent clone after salvage treatment with alemtuzumab in a CLL patient. *Ghent Am J Hematol* 2006; 81: 706- 712.
148. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cáncer* 2005: 103: 216–228.

