

Leucemia Linfática Crónica



Dardo Riveros
Servicio de Hematología
Departamento de Medicina Interna
CEMIC

Leucemia Linfática Crónica

- La leucemia más común del adulto (5 x 100.000 x año)
- Edad al diagnóstico ~ 72 a.
- Hombre > Mujer
 - Curso clínico heterogéneo

Indolente

10-15 años

Terapia innecesaria o tardía

Genes IGVH mutados

Sin del 17p/mut P53

Agresivo

3-5 años

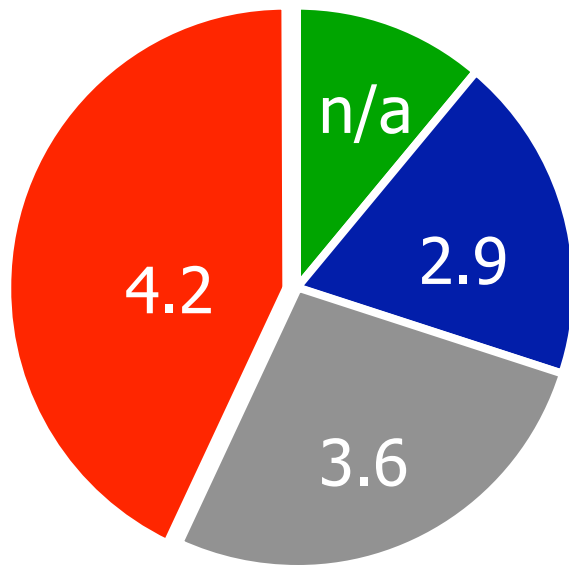
Terapia precoz y múltiple

Genes IGVH no mutados

Con del 17p/mut P53

Características de los Pacientes al Inicio

- Edad al diagnóstico: 72 años



Edad al diagnóstico (años)	Pacientes (%)	Comorbilidades (R/R)
≤ 54	11	n/a
55–64	19	2.9
65–74	27	3.6
75+	43	4.2

Diagnóstico

Marcador	LLC	puntaje	Otras neoplasias B	puntaje
Ig sup.	débil	1	fuerte	0
CD5	positivo	1	negativo*	0
CD23	positivo	1	negativo	0
CD79b / CD22	débil	1	fuerte	0
FMC7	negativo	1	positivo	0

LLC: 4 - 5 puntos

Otras neoplasias B: 0 - 2 puntos

*** *excepto en linfoma de manto***

Estadificación de la LLC

Binet		Rai		
Descripción		Descripción		
A	<3 áreas ganglionares; no anemia ni trombocitopenia	0	Bajo riesgo	Linfocitosis
		I	Intermedio	Linfocitosis y adenopatías
B	≥3 áreas ganglionares; no anemia ni trombocitopenia	II	Intermedio	Linfocitosis y esplenomegalia ± adenopatías
		III	Alto	Linfocitosis y anemia*
C	Anemia o trombocitopenia *	IV	Alto	Linfocitosis y trombocitopenia*

***Hb <10 g/dL; plaquetas <100,000/μL.**

Leucemia Linfática Crónica

Complicaciones clínicas

- **Autoinmunes:**

Anemia hemolítica

Púrpura trombocitopénica

- **Infecciosas:**

Hipogamaglobulinemia

Defecto celular T

- **Síndrome de Richter**

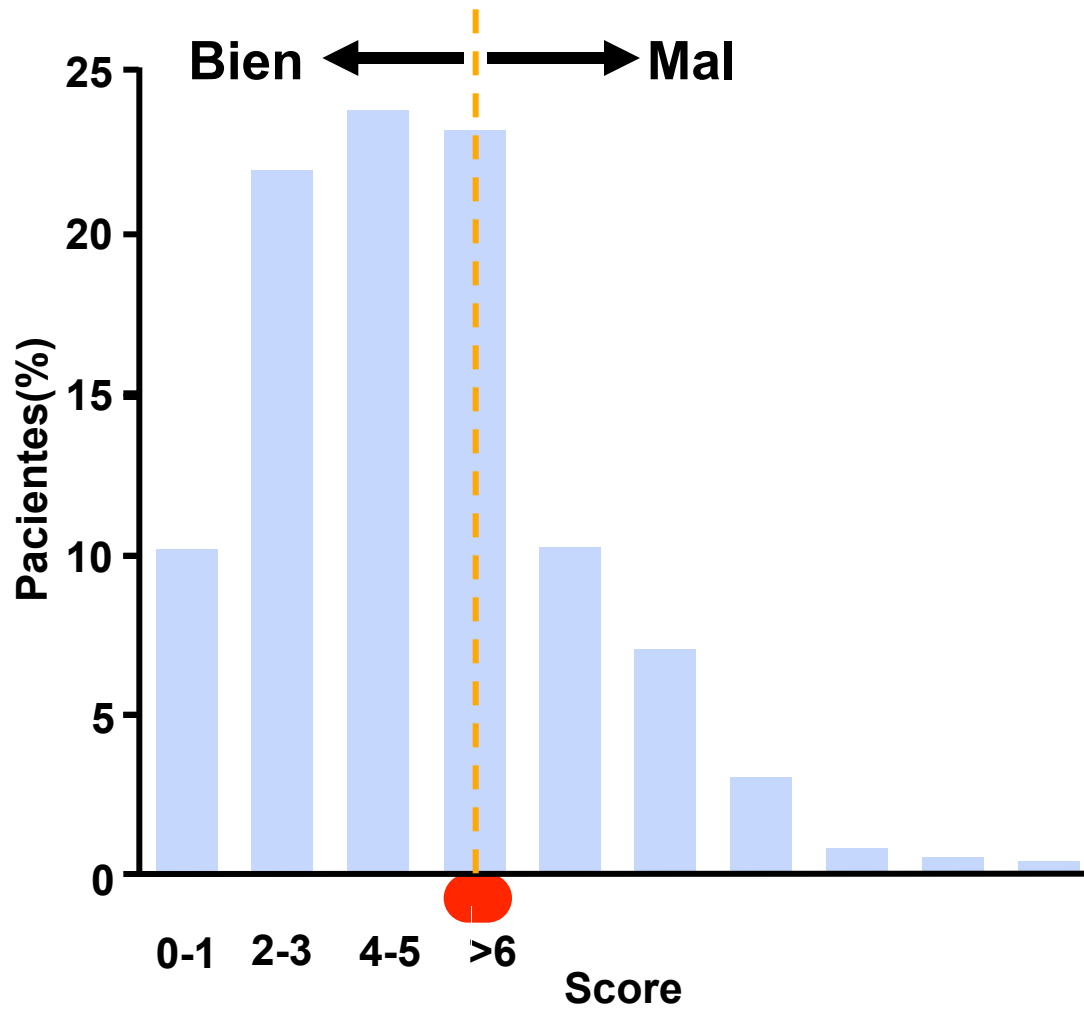
Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE (CIRS)		
Organ system	If illness/impairment present, please specify:	Score
Hea		<input type="checkbox"/>
Blood pressure		<input type="checkbox"/>
Vascular		<input type="checkbox"/>
Respiratory		<input type="checkbox"/>
Ear/nose/throat		<input type="checkbox"/>
GI Lower		<input type="checkbox"/>
GI Upper		<input type="checkbox"/>
Liver		<input type="checkbox"/>
Renal		<input type="checkbox"/>
Genitourinary		<input type="checkbox"/>
Musculo/skeletal		<input type="checkbox"/>
Endoc./Metab		<input type="checkbox"/>
Neurological		<input type="checkbox"/>
Psychiatric		<input type="checkbox"/>
	Total	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Score:

*Parmelee P. J Am Geriatr Soc 1995
MacDonald D. New Evid in Oncol 2013*

CIRS



Extermann M, et al. J Clin Oncol 1998.

CLL 8 (GCLLSG)

Primera línea
n=817 , Binet C o
A/B con síntomas
(CIRS \leq 6/Cl.Creat. >70)
Edad (mediana) 61 años

Fludarabina+Ciclofosfamida (FC)

6 ciclos

Fludarabina+Ciclofosfamida
+Rituximab (FCR)



SEGUIMIENTO

n=761

1. SLP

2. SG. Respuestas.
Efectos adversos

Hallek M. ASH 2008

CLL 8 (GCLLSG)

Supervivencia Global	FC	FCR	<i>p</i>
a los 3 años	83 %	87 %	<i>< 0.012</i> <i>(HR 0,66)</i>
a los 6 años	62 %	69 %	<i><0,0001</i> <i>(HR 0,68)</i>
Seguimiento (mediana 6 años)	86 meses	NA	<i>=0,001</i> <i>(HR 0,68)</i>

Hallek M. ASH 2009

Fischer K. ASH 2012

Fischer K. Blood 2016

CLL 10 (GCLLSG)

Primera línea
n=564
Aptos/sin del(17)
(CIRS \leq 6/CICr >70 ml/m)
Edad (mediana) 62 años

Bendamustina+Rituximab (BR)

6 ciclos

**Fludarabina+Ciclofosfamida
+Rituximab (FCR)**

—————→
SEGUIMIENTO
n=561

1. SLP
2. SG. Respuestas
Efectos adversos

Hallek M. ASH 2008

Estudio *CLL10*

QT	Cursos (n)	RG (%)	RC (%)	SLP (meses)	SG (%)
FCR	5,27	97,8	40,7	53,7	90,6
VS BR	5,41	97,8	31,5	43,2	92,2

La SLP fue igual para ambas ramas en > 65 años

ORIGINAL ARTICLE

Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions

Valentin Goede, M.D., Kirsten Fischer, M.D., Raymonde Busch, M.S., Anja Engelke, M.D., Barbara Eichhorst, M.D., Clemens M. Wendtner, M.D., Tatiana Chagorova, M.D., Javier de la Serna, M.D., Marie-Sarah Dilhuydy, M.D., Thomas Illmer, M.D., Stephen Opat, M.D., Carolyn J. Owen, M.D., Olga Samoylova, M.D., Karl-Anton Kreuzer, M.D., Stephan Stilgenbauer, M.D., Hartmut Döhner, M.D., Anton W. Langerak, Ph.D., Matthias Ritgen, M.D., Michael Kneba, M.D., Elina Asikanius, M.Sc., Kathryn Humphrey, B.Sc., Michael Wenger, M.D., and Michael Hallek, M.D.

CLL11 (GCLLSG)

**Aleatorización
(N = 780)
CIRS > 6
ClCr 30-69ml/min
Edad (mediana) 73**

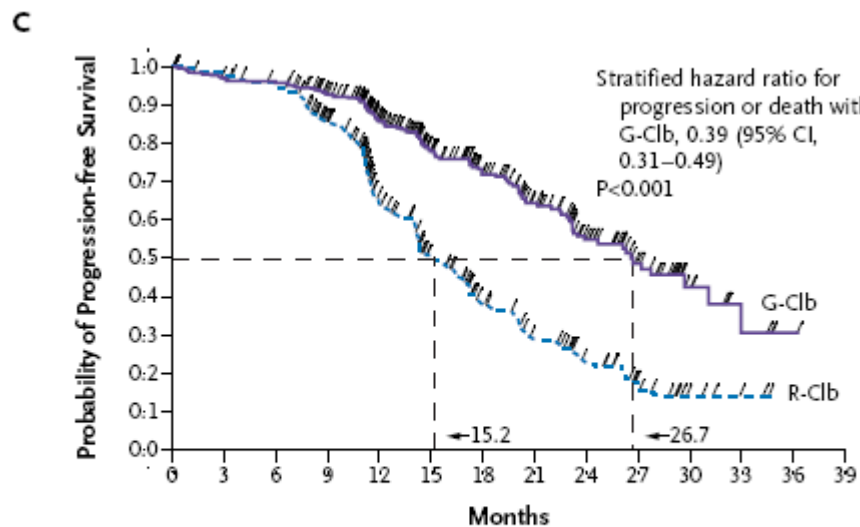
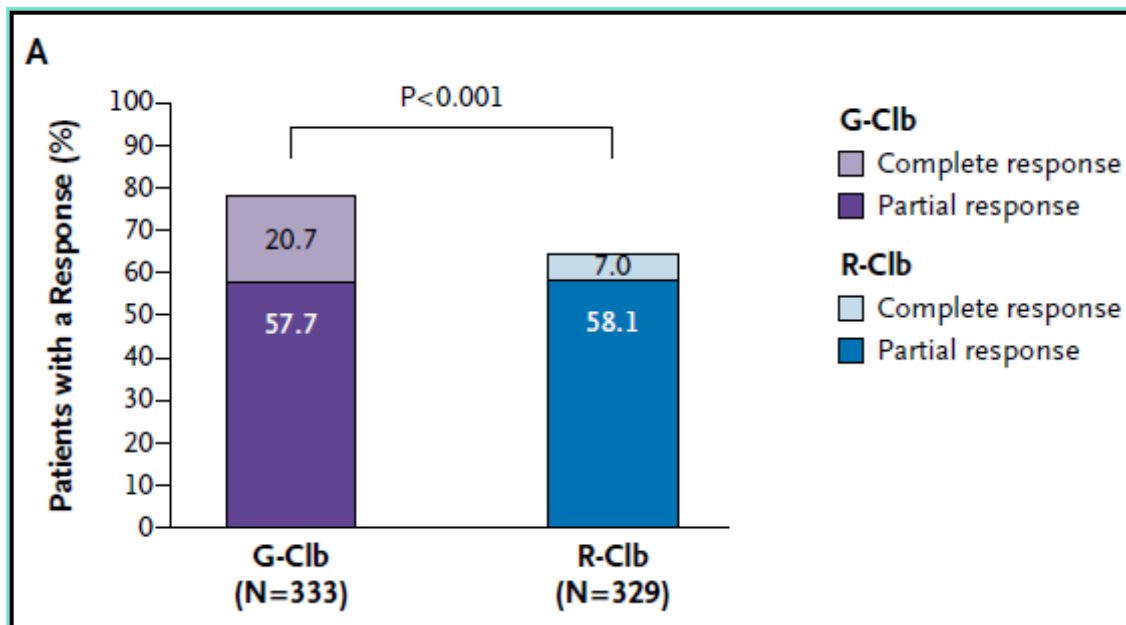
Clorambucilo (0,5 mg/kg días 1 y 15) x 6

Rituximab (375 mg/m² ciclo 1 y 500 mg/m² ciclos 2- 6) + clorambucilo x 6

Obinutuzumab (1000 mg días 1-8-15 ciclo 1 y día 1 ciclos 2-6) + clorambucilo x 6

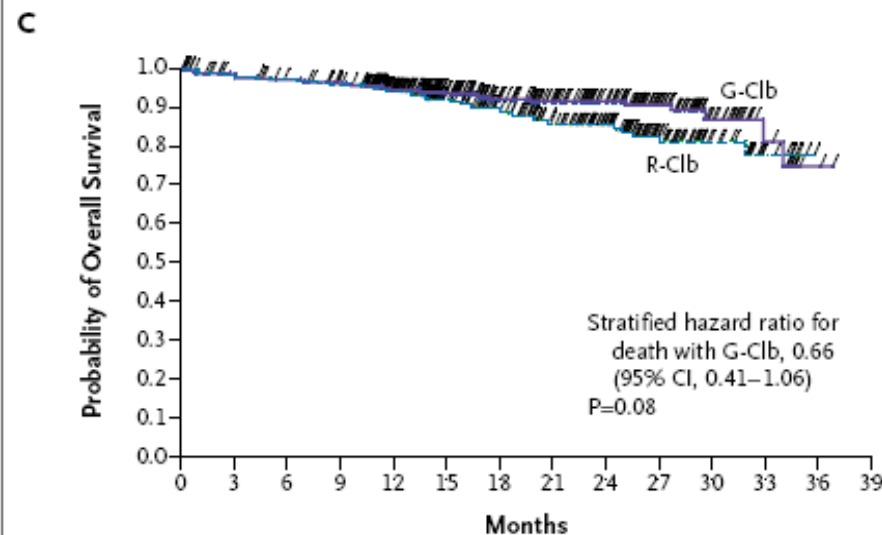
Goede V. NEJM 2014

CLL 11. Respuestas y Supervivencia



No. at Risk

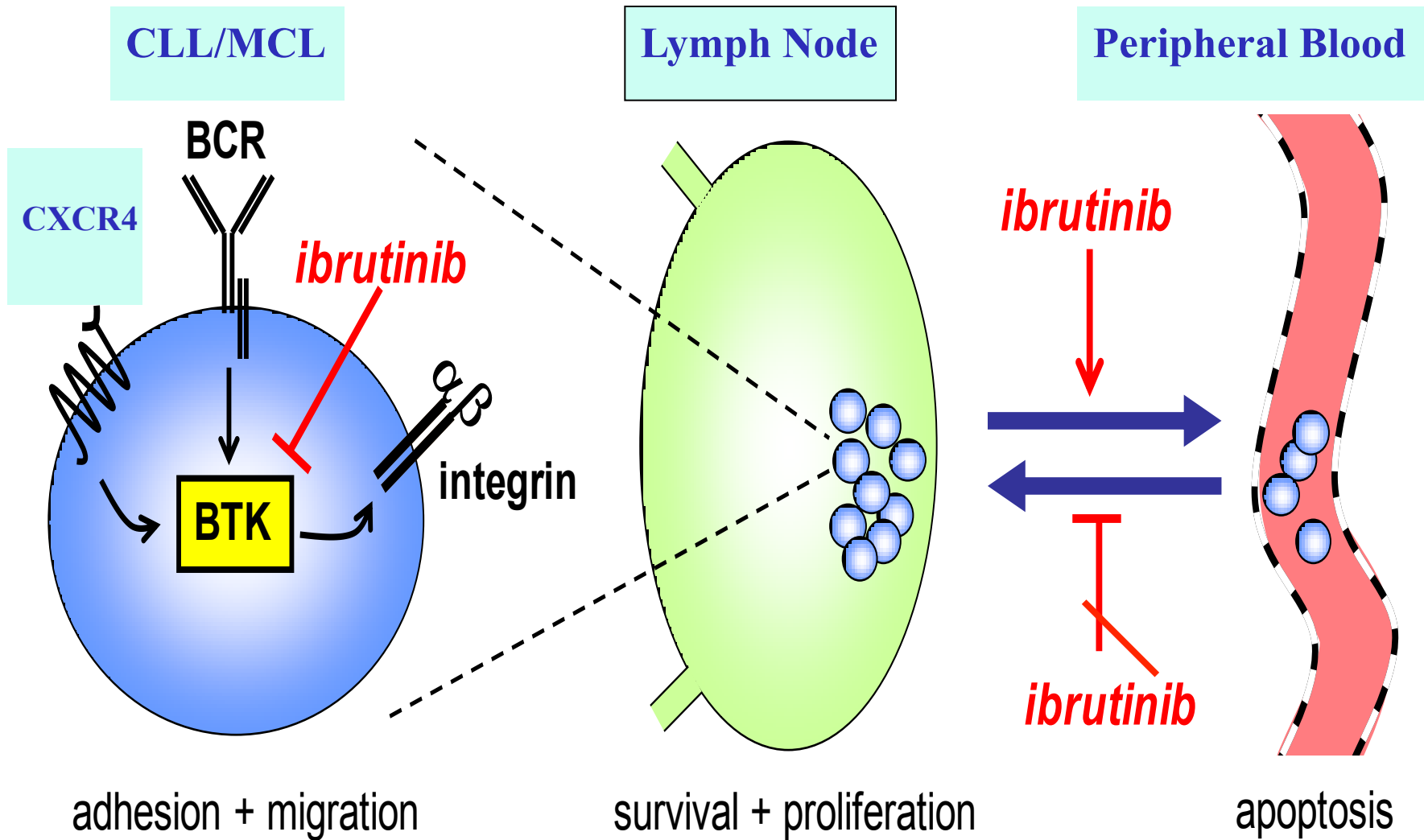
G-Clb	333	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0
R-Clb	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0



No. at Risk

G-Clb	333	316	310	303	261	214	170	144	115	71	34	14	2	0
R-Clb	330	320	314	305	255	203	169	138	105	61	27	8	0	0

Ibrutinib . Mecanismo de Acción



de Rooij M, y col. Blood. 2012

ORIGINAL ARTICLE

Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia

J.A. Burger, A. Tedeschi, P.M. Barr, T. Robak, C. Owen, P. Ghia, O. Bairey, P. Hillmen, N.L. Bartlett, J. Li, D. Simpson, S. Grosicki, S. Devereux, H. McCarthy, S. Coutre, H. Quach, G. Gaidano, Z. Maslyak, D.A. Stevens, A. Janssens, F. Offner, J. Mayer, M. O'Dwyer, A. Hellmann, A. Schuh, T. Siddiqi, A. Polliack, C.S. Tam, D. Suri, M. Cheng, F. Clow, L. Styles, D.F. James, and T.J. Kipps, for the RESONATE-2 Investigators*

Burger JA, y col. N Engl J Med 2015

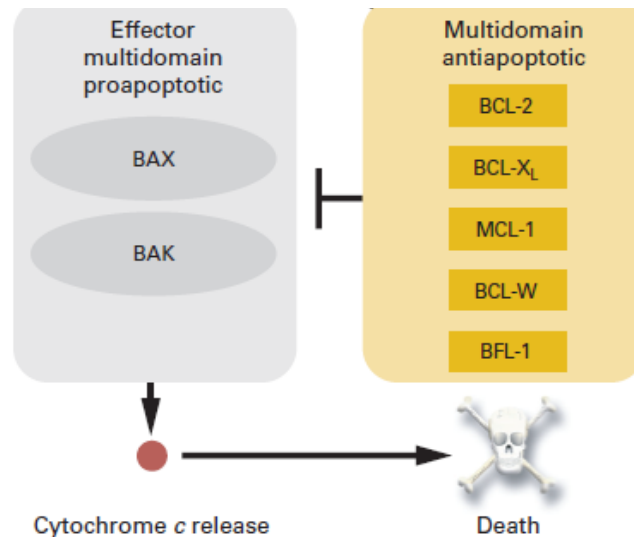
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 28, 2016

VOL. 374 NO. 4

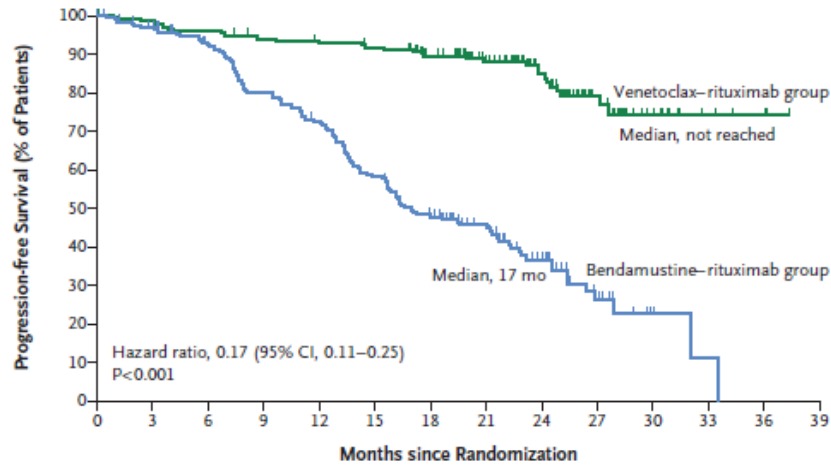
Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia



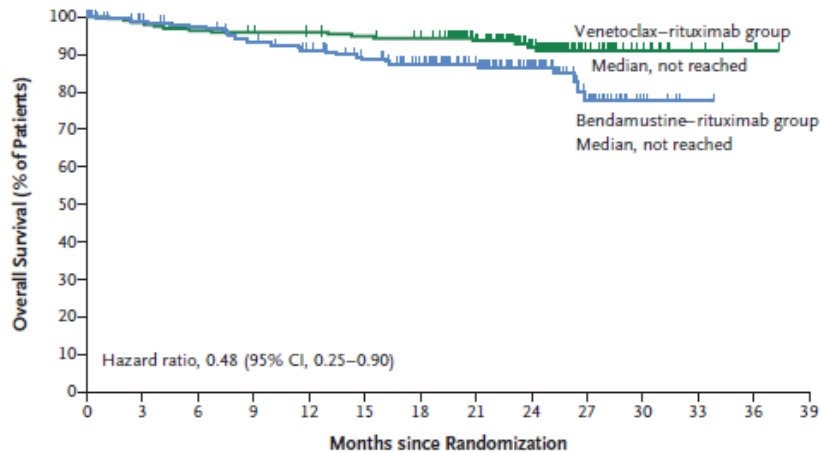
Roberts AW, et al. N Engl J Med. 2016
Davies MS and Letai A. J Clin Oncol. 2012

Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia

A Progression-free Survival



B Overall Survival



Subgroup	Total No.	Venetoclax–Rituximab Group		Bendamustine–Rituximab Group		Hazard Ratio (95% Wald CI)
		no.	median (mo)	no.	median (mo)	
All patients	389	194	NR	195	17.0	0.17 (0.12–0.26)
Age						
<65 yr	186	97	NR	89	15.4	0.11 (0.06–0.21)
≥65 yr	203	97	NR	106	21.7	0.24 (0.14–0.41)
CLL risk status						
Low	178	90	NR	88	21.6	0.14 (0.07–0.28)
High	211	104	NR	107	15.4	0.19 (0.11–0.30)
Geographic region						
United States and Canada	34	16	NR	18	15.8	0.29 (0.10–0.83)
Australia and New Zealand	86	44	NR	42	24.5	0.34 (0.16–0.72)
Western Europe	131	66	NR	65	17.1	0.11 (0.05–0.23)
Central and Eastern Europe	130	64	NR	66	15.5	0.13 (0.06–0.27)
Asia	8	4	NR	4	13.6	0.28 (0.03–2.69)
No. of previous therapies						
1	228	111	NR	117	16.6	0.14 (0.08–0.24)
2	100	57	NR	43	21.2	0.24 (0.11–0.50)
≥3	61	26	NR	35	10.5	0.24 (0.10–0.57)
Effect of most recent therapy						
CLL refractory to therapy	59	30	NR	29	13.6	0.32 (0.15–0.70)
Relapse of CLL	330	164	NR	166	18.6	0.14 (0.09–0.23)
Chromosome 17p deletion status						
Absent	250	127	NR	123	21.4	0.19 (0.12–0.32)
Present	92	46	NR	46	15.4	0.13 (0.05–0.29)
TP53 mutation status						
Unmutated	277	144	NR	133	21.2	0.15 (0.09–0.25)
Mutated	99	48	NR	51	12.9	0.19 (0.10–0.36)
Baseline IGHV mutation status						
Unmutated	246	123	NR	123	15.7	0.16 (0.10–0.26)
Mutated	104	53	NR	51	22.9	0.11 (0.04–0.31)

0.01 1.00 100.00

Venetoclax plus Rituximab Better Bendamustine plus Rituximab Better

Profilaxis del Síndrome de Lisis Tumoral

Riesgo	Medidas
Todos	Venetoclax: 20 mg/día(semana1) 50 mg/día (semana 2) Ascenso semanal (100,200, 400mg/ día) Monitoreo estricto
Bajo o Intermedio	Hospital de día Monitoreo Hidratación Allopurinol
Alto (Linfocitos >25.000/mm³ y ganglios 5-10 cms o ganglios >10 cms	Internación 2 primeros ciclos Monitoreo Hidratación Rasburicasa

Recomendaciones para Iniciar Tratamiento

- **Estadío 0/A:** **No**
- **Estadío I-II / B:** **Con enfermedad activa***
- **Estadío III-IV / C:** **Si**

** Síntomas B, ganglios >6 cm, bazo >10 cm, duplicación linfocitaria < 6 meses, AHAI / PTA, PS \geq 2 (ECOG)*

Objetivos del Tratamiento

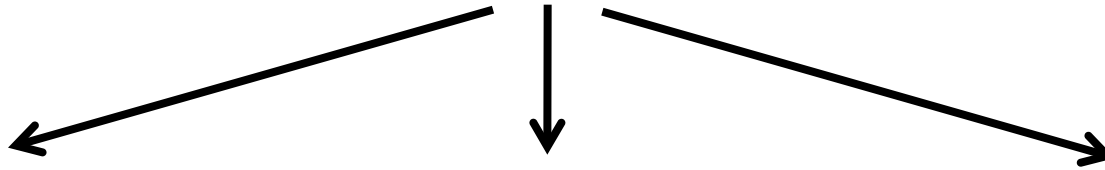
	Característica	Descripción General	Objetivo
Apto	ECOG 0-2 Y ClCr \geq 70 CIRS \leq 6	\leq 65 años sin comorbilidades	SLP y SG
Poco apto	ECOG 3-4 O ClCr $<$ 70 o CIRS $>$ 6	$>$ 65 años c/alguna comorbilidad	Respuestas y SLP
Frágil	ECOG 3-4 Y ClCr $<$ 70 y CIRS $>$ 6	$>$ 65 años c/varias comorbilidades o $>$ 75 años c/ alguna comorbilidad	Calidad de vida

Tratamiento de Primera Línea

¿Necesidad de tratamiento?

Evaluación citogenética

Sin del(17p)/mTP53



Apto

*FCR
BR (>65)
IBR*

Frágil

*CBL+/- R
R monoterapia
CLB+OBI
IBR*

Poco Apto

*CLB+OBI
IBR
BR*

Tratamiento de Primera Línea

¿Necesidad de tratamiento?

**Evaluación citogenética
Con *del(17p)/mut TP53***



Apto/Poco Apto/Frágil

***Estudio clínico
IBR***

Table 2. Strategy for selecting first-line CLL treatment

TP53 status (del(17p)/TP53 mutation)	Age/ fitness	IGHV MS	First-line treatment (in order of authors' preference)
TP53 deleted and/ or mutated	All	Either	(1) BTKi ± OBIN (continuous), (2) VEN + OBIN (fixed duration), no CIT
TP53 intact	Younger/ fit	Mutated	(1) FCR (fixed duration), (2) VEN + OBIN (fixed duration), (3) BTKi ± OBIN (continuous)
		Unmutated	(1) VEN + OBIN (fixed-duration), (2) BTKi ± OBIN (continuous)
	Older/ unfit	Mutated	(1) VEN + OBIN (fixed duration), (2) BTKi ± OBIN (continuous)
		Unmutated	(1) BTKi ± OBIN (continuous), (2) VEN + OBIN (fixed-duration)

Tratamiento de Segunda Línea

Tipo de recaída

¿Antes o después de los 3 años?



Apto/Poco Apto*

Precoz: **IBR**

Tardía: **Repetir 1a línea**

o **CBL+/- R o BR**

o **CBL+OBI**

o **IBR**

o **VEN**

* Con del (17p)

IBR

VEN

**Considerar trasplante
allogénico en aptos**