

ICO-ICS

PRAXI

per al tractament de la leucèmia limfàtica crònica

2a edició maig 2020



ICO-ICSPRAXI PER AL TRACTAMENT DE LA LEUCÈMIA LIMFÀTICA CRÒNICA

Títol

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació de la leucèmia limfàtica crònica.

Justificació i objectius

Actualment s'estan produint canvis importants en el camp del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, per la qual cosa hem d'assegurar la millor utilització dels recursos disponibles sobre la base de la màxima evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació de les noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència i amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per oferir una atenció basada en l'evidència i que ens ajudi a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les anomenem ICO-ICSPraxi.

Els principals objectius d'aquesta ICO-ICSPraxi són:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar resultats de la ICO-ICSPraxi de la leucèmia limfàtica crònica (LLC).
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats als diferents centres d'aquesta xarxa.
- Implementar els resultats de la terapèutica en els pacients amb LLC tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

Descripció de l'entitat clínica objecte de la GPC

La leucèmia limfàtica crònica (LLC) és una alteració hematopoètica monoclonal caracteritzada per una expansió progressiva de limfòcits de la línia B. Aquests limfòcits, madurs des del punt de vista morfològic, però menys madurs des del punt de vista immunològic, s'acumulen a la sang, la medulla òssia, els nòduls limfàtics i la melsa.¹⁻⁴

L'LLC presenta una prevalença de 3,5 casos/10.000 habitants i una incidència anual de 3-4 casos nous/100.000 habitants. Afecta principalment adults a partir dels 50 anys i el 80% dels casos es diagnostiquen en pacients de més de 60 anys. La mitjana d'edat en el moment del diagnòstic és de 72 anys. Presenta una incidència creixent en les successives dècades de la vida i afecta amb més freqüència homes que dones (ràtio 2:1).

S'estima que el nombre de nous casos anuals d'LLC a Catalunya és de 300 aproximadament. La mediana de supervivència des del diagnòstic és molt variable.⁵ La taxa de mortalitat ajustada per edat va ser de 1,5 per cada 100.000 homes i dones per any en el període 2003-2007 als Estats Units. La supervivència relativa als cinc anys en el període 2001-2007 a les 17 àrees geogràfiques SEER va ser del 78,0%.²

L'LLC es produeix normalment en edats avançades. Segons les dades epidemiològiques del programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)² del National Cancer Institute (NCI), l'edat mitjana en el moment del diagnòstic d'LLC als Estats Units és de 72 anys (dades de 1975 a 2008). Això es tradueix en el fet que el 75% dels pacients tenen més de 65 anys i més del 50% són majors de 75 anys. A més, un percentatge molt important dels pacients diagnosticats d'LLC són seguits durant anys abans de iniciar un tractament, per la qual cosa habitualment l'edat mitjana en el moment de iniciar-lo és avançada.

És sabut que l'edat condueix a una disminució de la reserva funcional de molts òrgans: poca reserva medul·lar, més risc de cardiotoxicitat, neurotoxicitat i mucositis, reducció de la capacitat d'excreció renal, alteracions en el metabolisme hepàtic i un important augment de les comorbiditats. Aquest augment de les comorbiditats és avaluat de manera poc precisa en l'àmbit de l'hematooncologia amb escales com l'ECOG o el Karnofsky Performance Status, que no han estat dissenyades per avaluar aquestes característiques dels pacients. Altres escales, com la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) o la de Charlson (modificada) es consideren més adequades per avaluar les comorbiditats i són utilitzades actualment pel Grup d'Estudi Alemany de l'LLC (GCLLSG) per decidir la inclusió dels pacients en assajos clínics.

En aquest sentit cal assenyalar que disposem de molt poca evidència publicada basada en estudis dirigits a pacients d'edat avançada i/o amb comorbiditats. Majoritàriament, els resultats en els pacients d'edat avançada provenen de l'anàlisi de subgrups a partir del global de pacients, entre els quals no estan representats els que presenten comorbiditats importants. De fet, malgrat que l'edat mitjana en el moment del diagnòstic és de 70 anys, la mitjana d'edat dels pacients inclosos en els assajos clínics d'LLC és de 58 a 66 anys, i encara és més baixa en els assajos que valoren la immunoquimioteràpia (57 a 63 anys). Per exemple, dels gairebé 1.500 pacients inclosos en els assajos CLL1, CLL4 i CLL5 del GCLLSG, només el 10% tenien més de 70 anys, el 3% eren majors de 75 anys i només l'assaig de fase III CLL5 estava dirigit a pacients majors de 65 anys.⁶ Aquest fet, però, ha millorat des de la publicació de l'assaig clínic CLL11 de l'GCLLSG, en què la mitjana d'edat és de 73 anys. A més, en els assajos amb noves petites molècules també s'inclou una població d'edat més avançada.⁷

Un interessant estudi retrospectiu de la Clínica Mayo⁸ analitza, entre 1995 i 2006, les comorbiditats presents en el moment del diagnòstic d'LLC dels pacients en el seu entorn geogràfic (no referits des d'altres localitzacions). El 46% dels pacients tenia com a mínim una comorbiditat major: cardiopatia, accident cerebrovascular, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) i segones neoplàsies.

Tanmateix, segons l'estudi, un 26% dels pacients no haurien pogut ser inclosos en un assaig clínic. Per tant, cal tenir en compte que l'augment de les comorbiditats relacionat amb l'edat dona lloc a un biaix important en els pacients que participen en un assaig clínic.

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de leucèmia limfàtica crònica.

Equip de desenvolupament de la guia

Autors

Pau Abrisqueta Costa. Hematòleg. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Jannilson do Nascimento Ferreira. Hematòleg. Servei d'Hematologia. ICO Tarragona.

Anna Farriols Danés. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Christelle Ferrà Coll. Hematòloga. Servei d'Hematologia Clínica. ICO Badalona.

Eduard Fort Casamartina. Farmacèutic. Servei de Farmàcia. ICO l'Hospitalet.

Tomás García Cerecedo. Hematòleg. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Eva González Barca. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO l'Hospitalet.

Cristina Ibàñez Collado. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO Badalona.

Maria López Brunso. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO Girona.

Ana Carla de Oliveira Ramos. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO l'Hospitalet.

Judith Rius Perera. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Marta Rodríguez Luaces. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO Terres de l'Ebre.

Josep Maria Roncero Vidal. Hematòleg. Servei d'Hematologia. ICO Girona.

María Vuelta Arce. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Coordinació

Consuelo Jordán de Luna. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO.

Revisors Externs

Jose Angel Hernández Rivas. Hematòleg. Servei d'Hematologia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Maria Jose Terol Castera. Hematòloga. Servei d'Hematologia. Hospital Clínic Universitari de València. València.

Col·laboradors

Carlos Chávez. Hematòleg. Laboratori ICS Lleida. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. Esmeralda de la Banda. Citòloga. Citoematologia. Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat. Carlos Palacio. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Marc Sorigué. Hematòleg. Hematology Laboratory, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Functional Cytomics-IJC, UAB, Badalona. Esperanza Tuset Andújar. Hematòloga. Servei d' Hematologia. ICO Girona. Ana Vicent. Hematòloga. Laboratori de Citologia y Citometria de Flux. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Diagnòstic per la imatge: Elda Balliu, radiòloga. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. IDI Girona. Montserrat Cortés, facultativa especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI-Metro Sud. Xavier Guri, radiòleg. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI - Vall de Hebrón. Montserrat Negre, facultativa especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Azahara Palomar, facultativa especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI-Metro Sud. Marta Pérez Rubiralta, radiòloga. Hospital Universitari de Bellvitge. Marc Simó, facultatiu especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI- Vall d'Hebron.

Xarxa d'Atenció Farmacèutica. Membres: Hospital de Palamós (Maribel Magaña, Sílvia Armengol, Núria Bosacoma). Hospital de Figueres (Virgínia Gol, Ferran Bosacoma). Corporació Blanes-Calella (Julia García, Núria Sabater, Paula Pena, Eva Martínez). IAS (Dolors Malla, Rosa Sacrest). ICO Girona (Jordi Rubió, David Gallardo, Maria López, Nuri Quer, Francesc Soler). Hospital d'Olot (Irina Aguilar, Pilar Alemany). Hospital de Campdevàrol (Gemma Basagaña, Leonor Munell). Hospital Municipal de Badalona (Nieves Muro, Begoña Pascual, Isabel Moreno, Júlia Ayats, Rafael Ibeas, L. Andreu). Hospital de l'Esperit Sant (Eva Fernández, Míriam Maroto). Hospital de Mataró (Teresa Gurrera, Maria Plensa, Pilar Lianes). ICO Badalona (Cristina Ibáñez, Josep Maria Ribera, Ricard Mesía, Joaquim Julià). Hospital del Garraf (Roser Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Glòria Alba). Hospital de Vilafranca (Cristina Cardells). Hospital d'Igualada (Marcela Camps, Fermí Capdevila). CSI (Ferran Losa, Berta Gracia). ICO DiR (Sandra Fontanals, Maica Galán, Anna Sureda, Ramón Salazar). Hospital de Martorell (Monica Estelrich, Eva Sánchez, Marta Martí). Hospital Joan XXIII (María Vuelta, Laura Canadell, Josep Sarrà, Dolça Cortasa). Hospital de Tortosa (Esther Julián). Pius Hospital de Valls (Josep Torrent). Pla director d'oncologia (Josep Alfons Espinàs). CatSalut (Noelia Paco, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Inmaculada Moix). ICO Corporatiu: Ana Clopés, Consuelo Jordán de Luna, Javier Martínez, Jordi Trelis).

Comissió Farmacoterapèutica de l'ICO.

Responsables de l'àrea d'evidència científica

Anna Clopés Estela. Adjunta a la Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Josep Tabernero. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció

Candela Calle. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interès

Els autors han fet una declaració de conflicte d'interès.

No hi ha hagut finançament extern i ni els finançadors de l'ICO ni els del ICS han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

Revisió de la literatura: fonts consultades

Fonts per localitzar altres GPC

- National Guideline Clearinghouse: <http://www.guideline.gov/>
- Guíasalud: <http://www.guiasalud.es/home.asp>
- Guidelines International Network (GIN): <http://www.g-y-n.net/>
- GPC del NICE: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/>
- Tripdatabase: <http://www.tripdatabase.com/index.html>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <http://www.nccn.org/>
- Cancer Care Ontario: http://www.cancercare.on.ca/index_practiceguidelines.htm
- ESMO: <https://www.esmo.org/Guidelines>
- ASCO: <http://www.asco.org/guidelines>
- Agency for Health Research and Quality (AHQR): <http://www.ahrq.gov/>

Bases de dades

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Medline
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

En general, preferim descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales, una que descriu el nivell d'evidència i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència de, com a mínim, un assaig clínic de qualitat metodològica aleatoritzat, controlat, de baix potencial de biaix o de metanàlisis d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisis d'aquest tipus d'assaigs o d'assaigs amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts.

Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb un benefici clínic limitat, generalment recomanat.
C	Evidència moderada respecte a baixa eficàcia o resultat final advers, generalment no es recomana.
D	Nivell d'evidència moderat per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.
I	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

La metodologia utilitzada per a l'elaboració de la guia es recull en el **Manual per al desenvolupament de guies de pràctica clínica i avaluació de resultats en el malalt oncològic** (Manual ICO-ICSPraxi).

ÍNDEX

A. LEUCÈMIA LIMFÀTICA CRÒNICA	9
a.1. Presentació clínica i estudi diagnòstic recomanat	9
a.2. Estadiatge.....	9
a.3. Alteracions cromosòmiques	10
a.4. Factors pronòstics.....	11
a.5. Estudi diagnòstic recomanat	12
a.6. Criteris d'inici de tractament	12
a.7. Criteris de resposta, recaiguda i malaltia refractària	13
a.8. Complicacions.....	15
B. TRACTAMENT PRIMARI DE LA LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA CRÒNICA	19
b.1. Estadi inicial.....	19
b.2. Pacients amb malaltia activa.....	19
C. TRACTAMENT DE SEGONA LÍNIA I POSTERIORIS DE LA LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA EN RECAIGUDA O REFRACTÀRIA	28
C.1. Pacients amb LLC en recaiguda (p53 negatius)	28
c.2. Pacients amb 17p/TP53 mutat refractaris/en progressió que estan rebent o han rebut tractament amb ibrutinib/rituximab-idelalisib	34
D. PAPER DEL TRASPLANTAMENT	37
Annex 1. SEGUIMENTS.....	41
Annex 2. Esquemes de tractament recomanats.....	42
Annex 3. INFECCIONS	44
Annex 4. SÍNDROME DE LISI TUMORAL	46

A. LEUCÈMIA LIMFÀTICA CRÒNICA

a.1. Presentació clínica i estudi diagnòstic recomanat

a.1.1. Leucèmia limfàtica crònica

El diagnòstic de leucèmia limfàtica crònica (LLC) requereix la presència de 5×10^9 limfòcits B monoclonals/l en sang perifèrica i amiclonalitat confirmada per citometria de flux durant tres mesos com a mínim. Els limfòcits monoclonals presenten una morfologia característica: són petits, amb escàs citoplasma i nucli d'aspecte madur, sense nuclèols visibles i amb cromatina densa i fragmentada. És freqüent la presència d'ombres de Gumprecht. La barreja cel·lular amb presència de limfòcits més grans, de morfologia atípica i amb nucli clivellat o de prolimfòcits en un percentatge inferior al 55% és compatible amb LLC amb morfologia atípica.^{9,10} Morfològicament, aquests limfòcits són de mida petita i presenten un nucli regular amb cromatina en grumolls separats per franges cromatíniques més clares. S'anomenen grumelé o en closca de tortuga. A més tenen un citoplasma escàs i dèbilment basòfil. Juntament amb aquests limfòcits es troben fins a un 15% de prolimfòcits.

La definició de l'OMS de 2017 considera com a fenotip diagnòstic l'expressió dels marcadors pan-B CD19, CD20, CD22 i CD79b amb pèrdua característica d'intensitat i restricció d'una de les cadenes lleugeres,¹¹ a més de l'expressió dels marcadors CD5/CD23/CD43 i CD200.¹² Hi ha casos atípics que inicialment no expressen aquests marcadors o expressen feblement el CD5 i/o el CD23.

a.1.2. Limfocitosi B monoclonal

Es defineix com la presència de limfocitosi amb limfòcits de morfologia i immunofenotip compatibles amb LLC però en quantitat inferior a $5 \times 10^9/l$, clonals i sempre en absència de limfadenopaties o visceromegàlies palpables per exploració física o per proves d'imatge i absència de citopènies i símptomes relacionats amb LLC.

a.1.3. Limfoma limfocític pur

Presència d'adenopaties i/o visceromegàlies amb menys de $5 \times 10^9/l$ limfòcits monoclonals en sang perifèrica amb fenotip d'LLC. És aconsellable la confirmació diagnòstica per biòpsia ganglionar sempre que sigui possible.

a.2. Estadiatge

Classificació de Rai i Binet.

Estadiatge de Rai^{13,14}

Aquest sistema de determinació d'estadis classifica la leucèmia en diferents estadis del 0 al IV, segons que el pacient presenti o no alguns trastorns determinats.

Estadi 0. Limfocitosi sense limfadenopaties, visceromegàlies o citopènies.

Estadi I. Limfocitosi i limfadenopaties.

Estadi II. Limfocitosi i hepatomegàlia i/o esplenomegàlia amb o sense adenopaties.

Estadi III. Limfocitosi i Hb < 110 g/l* amb o sense adenopaties/organomegàlia.

Estadi IV. Limfocitosi i plaquetes <100 x 10⁹/l amb o sense limfadenopaties/organomegàlia.

* Nota: el límit de la xifra d'hemoglobina (Hb) varia entre els estadis de Rai i de Binet.

Estadiatge de Binet¹⁵

Es basa en el nombre d'àrees ganglionars afectades i en la presència d'anèmia o trombocitopènia.

Les àrees que es consideren per a l'estadiatge són les següents:

1. Cap i nuca, incloent-hi l'anell de Waldeyer (compten com una àrea, fins i tot si hi ha més d'una àrea ganglionar afectada).
2. Aixella (les dues aixelles compten com una àrea).
3. Engonals (els dos compten com una àrea).
4. Melsa palpable.
5. Fetge palpable.

Estadi A. Hb 100 g/l o més i plaquetes de 100 x 10⁹/l o més i dues o menys àrees ganglionars afectades.

Estadi B. Hb 100 g/l o més i plaquetes de 100 x 10⁹/l o més i tres o més àrees ganglionars afectades.

Estadi C. Tots els pacients que tinguin Hb inferior a 100 g/l i/o plaquetes inferiors a 100 x 10⁹/l .

a.3. Alteracions cromosòmiques

La tècnica d'hibridació fluorescent *in situ* (FISH) permet l'estudi dels cromosomes en el període previ a la divisió (interfase). Aquest fet és fonamental en l'LLC i, en general, en totes les malalties amb baix índex proliferatiu tumoral perquè és molt difícil obtenir cèl·lules en divisió per analitzar-ne el cariotip mitjançant citogenètica convencional. Tot i així, en un estudi retrospectiu recent del grup ERIC en 5.290 pacients amb LLC, el cariotip altament complex (≥ 5 alteracions estructurals o numèriques) té un impacte pronòstic advers independentment de l'estat mutacional d'IGVH i de les alteracions de TP53.¹⁶

Les quatre principals alteracions cromosòmiques que trobem en l'LLC són la deleció 13q (en el 55% dels casos), la deleció 11q, que afecta el gen ATM (18% dels casos), la trisomia 12 (16% dels casos) i la deleció 17p, que afecta el gen de la p53 (7% dels casos).

Döhner i col.¹⁷ proposen l'estratificació dels pacients amb LLC en funció de les alteracions cromosòmiques, atesa la diferent supervivència global (SG) dels respectius subgrups. Segons els autors, es consideren de bon pronòstic els pacients amb deleció 13q aïllada (SG estimada de 133 mesos), els que presenten trisomia 12 i sense deleció 11q ni 17p (SG estimada de 114 mesos) i els que presenten una FISH normal (SG estimada de 111 mesos). Contràriament, les alteracions que confereixen mal pronòstic segons l'estudi són la deleció 11q sense deleció 17p (SG estimada de 79 mesos) i la deleció 17p aïllada o acompanyada de qualsevol altra alteració (SG estimada de 32 mesos) (vegeu apartat a.5.1.1).

L'alteració genètica de més mal pronòstic és la deleció 17p, els portadors de la qual presenten una baixa probabilitat de respondre als tractaments d'immunoquimioteràpia.¹⁸⁻²⁰ La incidència d'aquesta alteració citogenètica de mal pronòstic és del 5-8% en pacients de diagnòstic recent i del 53% en pacients resistents a la fludarabina (F). Aproximadament el 80% dels pacients amb deleció 17p també presenten mutació del gen p53 de l'al·lel restant. S'ha demostrat que el pronòstic és semblant per als pacients que presenten mutació de p53 sense la deleció de 17p.²¹ És sabut que no tots els pacients tenen la mateixa quantitat de cèl·lules amb aquesta alteració i es considera probable que el comportament empíjori amb la selecció i expansió del clon alterat a través dels successius tractaments. A efectes pràctics, considerarem que una LLC presenta la deleció 17p si aquesta és present almenys en un 20% dels nuclis estudiats per FISH.

a.4. Factors pronòstics

Diversos estudis retrospectius intenten determinar els factors pronòstics de l'LLC indicadors d'un pitjor comportament clínic. Actualment es consideren com a factors pronòstics més determinants per al maneig clínic de l'LLC les alteracions cromosòmiques de les cèl·lules leucèmiques detectades mitjançant hibridació *in situ* per fluorescència (FISH), la presència o absència de la TP53 i l'estat mutacional de la IGVH.^{12,22-26}

Poc més de la meitat dels pacients amb LLC presenten mutacions en el gen de les cadenes pesants de les immunoglobulines (IGVH). Aquesta dada suggereix que el clon leucèmic s'originaria a partir de cèl·lules B madures postgerminals i confereix un millor pronòstic a l'LLC.²⁷ A la resta de casos, les cèl·lules de la malaltia es derivarien dels limfòcits verges o naïf que no han passat pel centre germinal del fol·licle limfoide i, per consegüent, no han estat en contacte amb els antigens d'aquest. Aquest subgrup de pacients no presenta mutacions en la IGVH, sol requerir tractament de forma més precoç i té una supervivència més baixa.²⁸ L'estat mutacional de la IGVH és un dels factors pronòstics més fiables i estables en l'LLC ja que no es modifica al llarg de l'evolució de la malaltia, però analitzar-lo requereix tècniques cares i laborioses no sempre disponibles de forma rutinària en molts centres. El cariotip complex, independentment que porti associada alteració del gen p53, també ha demostrat un impacte negatiu en el pronòstic de pacients amb LLC que sembla que es manté fins i tot amb les noves estratègies terapèutiques.

Factors pronòstics més rellevants

1. Estadiatges clínics de Rai i Binet.²⁹
2. Estat mutacional IGVH.³⁰
3. Beta-2 microglobulina sèrica.²³
4. Deleció (17p) i/o mutacions de TP53.
5. Deleció (11q).

a.5. Estudi diagnòstic recomanat

- Estudi citològic (frotis de sang perifèrica tenyit amb May-Grünwald-Giemsa). Les cèl·lules leucèmiques són de mida petita, madures, amb un citoplasma escàs i un nucli sense evidència de nuclèols i cromatina parcialment agregada.
- Immunofenotipatge per citometria de flux en sang. El diagnòstic requereix la presència d'un mínim de $5 \times 10^9/l$ limfòcits en sang perifèrica. La clonalitat dels limfòcits circulants s'ha de confirmar per citometria de flux.
- Panell mínim d'anticossos monoclonals: CD19, CD20, CD79b (o CD22), CD5, CD23, CD200, FMC7, cadenes lleugeres de les immunoglobulines (IgL) kappa i lambda.

El patró immunofenotípic típic és el següent: CD19, CD5, CD23, CD200 positius; FMC7 negatiu; iCD20, CD79b, CD22, i IgL positius febles o negatius.

En els casos amb immunofenotip atípic (CD20, CD22, CD79b intensos, CD23 negatiu, FMC7 positiu o CD200-) cal fer el diagnòstic diferencial amb el limfoma de cèl·lules del mantell. En aquests casos estudiarem la reordenació CCND1/IgH per FISH. L'expressió de CCND1 i de SOX11 pot ser d'utilitat.

En alguns casos s'ha de fer el diagnòstic diferencial amb altres síndromes limfoproliferatives B com ara els limfomes fol·licular, limfoplasmacític i marginal esplènic. En aquests casos, CD10, CD43, CD25 i CD103 poden ser d'utilitat

Determinació de factors pronòstics

- Obligats en el moment del diagnòstic:
 - FISH per a +12, del(13q), del(11q) i del(17p).
 - Determinació de l'estat mutacional d'IgHV (es pot esperar fins abans de començar el tractament).
- Obligats abans de començar cada línia de tractament:
 - FISH per del(17)q.
 - Estat mutacional de TP53 (seqüenciació Sanger o NGS).³¹
- Recomanats:
 - CD38, CD49d i ZAP-70 per citometria.
 - Cariotip convencional.

a.6. Criteris d'inici de tractament

En els pacients amb malaltia activa s'ha d'iniciar tractament, tant en primera línia com en les recaigudes. Els criteris d'activitat es defineixen per la presència d'algun dels següents criteris de l'IWCLL³² o de símptomes relacionats amb la malaltia:

- (a) Pèrdua de pes igual o superior al 10% del pes corporal en un període de 6 mesos.
- (b) Astènia significativa amb un ECOG igual o superior a 2 atribuïble a la malaltia, que interfereixi en les activitats de la vida diària.

(c) Febre de 38 °C o més mantinguda durant un període superior a 2 setmanes sense causa infecciosa que la justifiqui.

(d) Sudoració nocturna durant més d'un mes sense causa infecciosa que la justifiqui.

- Adenopaties voluminoses (> 10 cm de diàmetre) o adenopaties de creixement progressiu o simptomàtiques.
- Esplenomegàlia gegant (> 6 cm per sota de la vora costal) o esplenomegàlia progressiva o simptomàtica.
- Limfocitosi progressiva (increment de > 50% en un període de 2 mesos) o un temps de duplicació limfocitari < 6 mesos (increment > 100% en menys de 6 mesos), aplicable si la xifra de limfòcits és superior a $30 \times 10^9/l$. S'han d'excloure altres factors que puguin explicar l'augment de la xifra de limfòcits: infeccions, tractament amb esteroides, etc.
- Signes d'insuficiència medul·lar progressiva: aparició o empitjorament de l'anèmia (habitualment Hb < 100 g/l) o trombocitopènia (habitualment plaquetes < $100 \times 10^9/l$). En ocasions alguns pacients amb plaquetes < $100 \times 10^9/l$ es poden mantenir estables durant un llarg període de temps sense necessitat de tractament.
- Anèmia i/o trombocitopènia autoimmune amb escassa resposta al tractament amb glucocorticoides
- Infiltració de teixits: pulmó, ronyó i pell.

No constitueixen criteris per iniciar tractament la hipogammaglobulinèmia o l'aparició d'una banda monoclonal, la presència d'alteracions citogenètiques d'alt risc o la limfocitosi aïllada no progressiva, malgrat que comporti xifres molt elevades de limfòcits, però sense altres alteracions de l'hemograma ni cap altre criteri de malaltia activa, tot i que sí que es recomana un seguiment analític més estricte.

a.7. Criteris de resposta, recaiguda i malaltia refractària

En el cas dels pacients tractats amb immunoquimioteràpia, s'ha d'avaluar la resposta al tractament al cap de dos mesos d'haver-lo acabat. En el cas dels pacients que reben fàrmacs de forma continuada, la resposta s'avalua al cap de dos mesos d'haver obtingut la màxima resposta.

a.7.1. Remissió completa (RC)

Es considera que hi ha una remissió completa quan es compleixen els criteris següents al cap de dos mesos d'haver acabat el tractament:

- Absència de limfòcits monoclonals en sang perifèrica. La xifra de limfòcits ha de ser < $4 \times 10^9/l$.
- Absència d'adenopaties > 1,5 cm per exploració física.
- Absència d'hepatoesplenomegàlia per exploració física.
- Absència de símptomes constitucionals.
- Recòmptes en sang perifèrica superiors als valors següents: (a) neutròfils > $1,5 \times 10^9/l$, (b) plaquetes > $100 \times 10^9/l$, (c) hemoglobina > 110 g/l sense transfusions o ús d'eritropoetina.

En casos d'RC amb presència de neutropènia, anèmia o trombocitopènia persistents es recomana practicar una aspiració medul·lar amb citometria de flux per MMR. Si no s'observa presència de limfòcits

monoclonals (MMR negativa) es pot considerar que es tracta d'una RC amb recuperació medul·lar incompleta (RCi).

a.7.2. Remissió parcial (RP)

- Reducció del 50% del recompte de limfòcits.
- Reducció del 50% de les adenopaties per exploració física.
- Reducció del 50% de l'hepatoesplenomegàlia per exploració física.
- Absència o presència de símptomes constitucionals.
- Recòmptes en sang perifèrica superiors als valors següents: (a) neutròfils $> 1,5 \times 10^9/l$ o elevació de més del 50%; (b) plaquetes $> 100 \times 10^9/l$ o elevació de més del 50%; (c) hemoglobina $> 110 \text{ g/l}$ o elevació de més del 50% sense transfusions o ús d'eritropoetina.

a.7.3. Remissió parcial amb limfocitosi

Els mateixos criteris que en la remissió parcial, però amb persistència o augment de la limfocitosi en els casos de pacients tractats amb inhibidors de BTK i PI3K.³³

a.7.4. Malaltia estable (ME)

Absència d'RC o RP sense criteris de malaltia progressiva.

a.7.5. Malaltia en progressió (MP)

Es considera que hi ha malaltia en progressió quan el pacient presenta almenys un dels criteris següents:

- Augment $\geq 50\%$ de la xifra de limfòcits, sempre amb xifres de limfòcits B superiors a $5 \times 10^9/l$.
- Creixement de les adenopaties $\geq 50\%$ o aparició de noves adenopaties $\geq 1,5 \text{ cm}$.
- Creixement de la hepatoesplenomegàlia $\geq 50\%$ o aparició d'hepatomegàlia o esplenomegàlia.
- Absència o presència de quadre constitucional.
- Citopènies (neutropènia, anèmia o trombocitopènia) atribuïbles directament a l'LLC i no relacionades amb processos autoimmunes o per toxicitat.
- Transformació a una altra histologia més agressiva (síndrome de Richter) establerta per biòpsia d'una adenopatia o un altre teixit.

a.7.6. Malaltia refractària

És aquella en què no s'assoleix RC o RP (malaltia estable, malaltia progressiva) o progressió abans dels sis mesos d'acabar el darrer tractament.

a.7.7. Malaltia en recaiguda

Progressió de la malaltia en un pacient que ha estat en RC o RP almenys durant sis mesos.

a.7.8. Malaltia mínima residual (MMR)

És la persistència de malaltia residual detectada per tècniques sensibles amb un llindar mínim de sensibilitat d'1/10.000 cèl·lules. Es pot mesurar per PCR o citometria de flux de sis colors (CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b i CD81). Si no es detecta en SP s'ha de confirmar en MO.

Taula 1. Definició de resposta després de tractament amb LLC³²

Grup	Paràmetre	RC	RP	P	ME
A	Nòduls limfàtics	Cap \geq 1,5 cm	Disminució \geq 50% sobre el valor basal	Augment \geq 50% sobre el valor basal o des de la resposta	Canvi -49% a +49%
	Mida del fetge i/o de la melsa	Mida de la melsa $<$ 13 cm, fetge normal	Disminució \geq 50% sobre el valor basal	Augment \geq 50% sobre el valor basal	Canvi -49% a +49%
	Síntomes constitucionals	Cap	Algun	Algun	Algun
	Recompte de limfòcits	Normal	Disminució \geq 50% sobre el valor basal	Disminució \geq 50% sobre el valor basal	Canvi -49% a +49%
B	Recompte de plaquetes	\geq 100 x 10 ⁹ /l	\geq 100 x 10 ⁹ /l o augment \geq 50% sobre el valor basal	Disminució \geq 50% sobre el valor basal secundari a LLC	Canvi -49% a +49%
	Hemoglobina	\geq 11,0 g/dl (sense transfusió ni EPO)	\geq 11,0 g/dl o augment \geq 50% sobre el valor basal	Disminució \geq 50% sobre el valor basal secundari a LLC	
	Moll de l'os	Normocel·lular, sense cèl·lules d'LLC ni nòduls B-limfoidals			

RC: resposta completa; RP: resposta parcial; P: progressió; ME: malaltia estable.

a.8. Complicacions

a.8.1. Síndrome de Richter

La síndrome de Richter (SR) és la transformació de l'LLC en un tipus de limfoma agressiu, habitualment un limfoma B difús de cèl·lules grans (LBDCG), tot i que també es descriuen casos de transformació en limfoma de Hodgkin (LH).³⁴⁻³⁷

Les manifestacions clíniques típiques de l'SR comprenen l'aparició de símptomes B, el creixement adenopàtic i l'afectació extranodal. Les troballes de laboratori inclouen sovint l'elevació de l'LDH sèrica. El diagnòstic requereix confirmació histològica i, en aquest sentit, l'exploració amb PET-CT pot ser útil per guiar la biòpsia i seleccionar l'adenopatia o el teixit més adequat.

L'SR s'associa a un pronòstic molt desfavorable, amb una supervivència mitjana inferior a dos anys. S'han descrit diferents factors pronòstics, incloent-hi la presència d'alteracions a la TP53, el nombre de

línies de tractament previ per CLL i la relació clonal entre CLL i SR. En aquest sentit, els pacients que no presenten relació clonal (20% dels casos) semblen tenir una evolució similar a la dels pacients amb LDCGB *de novo*. En canvi, la supervivència dels pacients amb SR associada clonalment a l'LLC és clarament inferior amb mitjanes de supervivència al voltant de 8 a 14 mesos.³⁸⁻⁴⁰

Generalment, el tractament dels pacients amb SR i histologia d'LDCGB es basa en els règims que s'utilitzen habitualment en l'LDCGB, especialment combinacions basades en antraciclins com R-CHOP o R-EPOCH. R-CHOP ha mostrat un taxa de resposta global (TRG) del 67% (remissions completes [RC] del 7%), amb una mitjana de supervivència lliure de progressió (SLP) de 10 mesos i una mitjana de supervivència global (SG) de 21 mesos.⁴¹ L'ús de règims amb combinacions de quimioteràpia més intensives com hiper-CVAD +/- rituximab o basats en platí no han demostrat millorar aquests resultats i s'associen a una elevada toxicitat hematològica i infecciosa.⁴²⁻⁴⁶

Finalment, atès que la durada de la resposta amb quimioteràpia és curta, s'han proposat estratègies de consolidació de la resposta amb trasplantament de progenitors hematopoètics, tant autòlegs com al·logènics en aquests pacients. No obstant això, la majoria dels pacients amb SR tipus LDCGB no són aptes o no aconsegueixen una resposta adequada perquè se'ls practiqui el trasplantament.^{47,48}

Recomanacions per al tractament del pacient amb SR tipus LDCGB

Davant la sospita d'una SR s'aconsella practicar un estudi amb PET/TC, estudi que, a més a més, pot ser útil per guiar la zona que s'ha de biopsiar (la lesió amb més activitat glicídica) a fi d'obtenir el diagnòstic de la transformació.^{3,32,49} D'altra banda, també és recomanable determinar la relació clonal entre l'SR i l'LLC mitjançant la seqüenciació d'IgH en els casos que sigui possible (mostra disponible de l'LLC i l'SR). Com a primera opció s'ha de considerar l'assaig clínic, sempre que estigui disponible.

El règim recomanat en primera línia en pacients amb SR i histologia d'LDCGB és R-CHOP. En els casos en què, a través de la seqüenciació d'IgH, s'ha pogut demostrar la relació clonal de l'LDCGB i l'LLC (escenari freqüent) cal considerar la consolidació de la resposta amb un trasplantament al·logènic en funció de l'edat i les característiques del pacient. Tanmateix, el trasplantament autòleg també pot ser una opció en pacients sense un donant adequat. Si l'SR i l'LLC no estan clonalment relacionats, el consell és tractar l'SR com un LDCGB *de novo*, és a dir, R-CHOP com a primera línia i reservar el trasplantament de progenitors hematopoètics només en cas de falta de resposta o recidiva després d'R-CHOP.

a.8.2. Transformació en leucèmia prolimfocítica

Més d'un 55% de prolimfòcits en sang perifèrica.

a.8.3. Citopènies immunològiques

La proporció de pacients que presenten una citopènia autoimmune (CAI) en algun moment de l'evolució de la malaltia oscil·la entre el 4% i el 10% segons les sèries més representatives.^{50,51} La presentació més freqüent és l'anèmia hemolítica autoimmune (AHAI), al voltant del 7% de casos, mentre que la incidència de trombocitopènia immune es troba entre el 2% i el 5%. L'aplàsia pura de sèrie vermella és molt menys freqüent (< 1%) i la neutropènia autoimmune és rara.

La patogènia de les CAI és complexa. Implica la presentació d'antígens per part de les cèl·lules de l'LLC a cèl·lules B policlonals que dona lloc a la producció d'autoanticossos i alteració de les subclasses de cèl·lules T, amb desequilibri de la ràtio T_H17/T_{regs} a favor d'una resposta autoimmune. Els malalts amb CAI i amb Coombs directe positiu (DAT) tenen més freqüentment gens IGHV no mutats. S'ha postulat el paper patogènic d'estereotips específics del receptor de la cèl·lula B (BCR) presents en cèl·lules LCC com ara IGHV no mutada. Aquests receptors són més susceptibles d'estimulació per autoantígens eritrocitaris. Un altre mecanisme que hi podria estar implicat és l'expressió anormal de receptors de tipus Toll.⁵²

La teràpia de l'LLC també pot induir CAI, particularment AHAI. S'ha descrit amb anàlegs de les purines en monoteràpia⁵³ i amb alemtuzumab. La patogènia està en relació amb l'alteració de la regulació de la ràtio T_H17/T_{regs} . Els pacients que han rebut múltiples línies prèvies de tractament tenen un risc superior. La combinació d'immunoquimioteràpia (p. ex., FCR) produeix menys incidència d'hemòlisi.⁵⁴ Els règims basats en bendamustina poden induir APCR. En assaigs clínics randomitzats no hi ha evidència per suggerir que ibrutinib, idelalisib, obinutuzumab, ofatumumab i venetoclax augmentin o empitjorin el risc absolut d'AHAi.^{7,55-57} Aquests resultats amb l'ibrutinib s'han confirmat en l'anàlisi *ad hoc* de l'estudi fase 3 RESONATE.⁵⁸

S'han associat diverses característiques clíniques i biològiques a un augment del risc de desenvolupar una citopènia autoimmune. En diversos estudis s'ha descrit una correlació entre un estadi avançat i el risc d'AHAi, motiu pel qual s'ha associat a l'LLC activa. Altres trets clínics relacionats són l'edat avançada, el sexe masculí, una xifra alta de leucòcits i un temps de duplicació limfocitària curt.⁵⁹ A més a més, tant l'AHAi com la trombocitopènia immune s'han associat a marcadors de mal pronòstic, com els gens no mutats del GVH, l'expressió alta de ZAP70 i CD38, els nivells elevats de beta-2 microglobulina i alteracions citogenètiques desfavorables.^{50,60}

D'altra banda, en alguns pacients, l'aparició d'una CAI precedeix al diagnòstic d'LLC. S'estima que aproximadament un 18% dels pacients diagnosticats d'AHAi primària desenvoluparan més tard una síndrome limfoproliferativa.⁶¹ Aquesta dada, però, és difícil d'interpretar atès que alguns d'aquests pacients poden tenir una clon d'LLC que no pot ser detectat per mitjans convencionals. En aquest sentit, un estudi va reportar que el 19% de pacients amb AHAI presentaven una limfocitosi B monoclonal amb

un fenotip d'LLC. En canvi, no hi ha evidència epidemiològica de relació entre la presència d'una trombocitopènia immune i el risc de desenvolupar LLC.

L'impacte pronòstic de las CAI en el curs de l'LLC és controvertit. La presència de citopènia autoimmune (estadi C immune) sense requeriments de tractament per LLC té més bon pronòstic que si la citopènia és deguda a insuficiència medul·lar (estadi C infiltratiu). Malgrat això, la supervivència dels pacients és inferior a la dels que presenten un estadi A no complicat.^{50,52} No és clar si el pitjor pronòstic observat en els malalts amb CAI és degut a l'associació amb els marcadors biològics d'alt risc o si és un marcador independent d'SG més curta. Per contra, hi ha estudis aïllats que mostren que les CAI no prediuen necessàriament un pitjor pronòstic.⁶²

RECOMANACIÓ

No hi ha estudis prospectius aleatoritzats que permetin elaborar guies de maneig de les CAI secundàries a LLC. Si la citopènia es produeix amb progressió de la malaltia subjacent o no hi ha resposta al tractament, s'ha de tractar l'LLC. Els casos de presentació de citopènia aïllada, sense progressió de l'LLC, s'han de tractar segons les guies de tractament de citopènies primàries.

Es recomana evitar fludarabina com a agent únic, i també en combinació, en pacients amb història prèvia d'hemòlisi greu. Fins que es disposi de més dades, no es recomana utilitzar idelalisib en malalts amb CAI, atesa l'elevada incidència d'altres complicacions autoimmunes amb aquest fàrmac.

B. TRACTAMENT PRIMARI DE LA LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA CRÒNICA

b.1. Estadi inicial

L'inici del tractament en estadis precoços de la malaltia no millora les expectatives dels pacients afectats d'LLC, els quals, a més, sovint són asimptomàtics. D'altra banda, els tractaments convencionals que s'administren quan apareixen símptomes de la malaltia generalment no tenen una finalitat curativa, sinó que només pretenen controlar-la intentant generar un mínim de toxicitat. Per tot això és imprescindible identificar aquells pacients que presentaran una evolució més agressiva, amb una esperança de supervivència curta, els quals es podrien beneficiar de tractaments més agressius i alhora més eficaços en el control de la malaltia, en què seria acceptable una toxicitat més elevada ja que la hemopatia compromet la seva supervivència. S'ha d'adoptar una estratègia terapèutica per a cada pacient segons l'objectiu que es persegueix.

b.2. Pacients amb malaltia activa

b.2.1. Primera línia

b.2.1.a. Pacients sense alteracions cromosòmiques

b.2.1.a.1. Pacients de més de 70 anys i "fit"

En aquest subgrup de pacients amb LLC, el tractament de primera línia ha estat històricament la combinació de quimioteràpia amb un anticòs monoclonal anti-CD20 (immunoquimioteràpia, IQT), més concretament rituximab. Encara que correspon a una minoria de pacients amb LLC, és la població més ben representada en els assajos clínics d'IQT. En estudis més recents, però, s'obtenen més bons resultats amb ibrutinib que amb IQT en pacients joves amb LLC, de manera que aquest inhibidor de BCR s'està consolidant com a tractament de primera línia també en pacients joves.

1. Fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR)

Diversos estudis han consolidat FCR com a IQT d'elecció en pacients de menys de 65 anys i sense comorbiditats afegides.^{21,63,64} L'addició de rituximab a la combinació de fludarabina-ciclofosfamida (FC) millora les taxes de respostes completes (44% vs 22%, $p < 0,001$), la supervivència lliure de progressió (SLP, 56,8 m vs 32,9 m, $p < 0,001$) i, per primera vegada en LLC, la supervivència global (SG no assolida vs 86 m, $p < 0,001$).⁶⁵ Ja amb dades de llarg seguiment, el benefici en SLP i SG va ser especialment considerable en el subgrup de pacients amb IGVH mutada, el 86,3% dels quals són vius i el 66,6% no han presentat progressió als 5 anys. Amb 5,9 anys de mitjana de seguiment, s'observa un aplanament de la corba de supervivència que podria suggerir que alguns pacients amb IGVH mutada es curarien després del tractament amb FCR.⁵⁴

FCR presenta com a principal problema la toxicitat hematològica. Un 34% dels pacients va presentar neutropènia i en un 16,6% la neutropènia es va prolongar durant el primer any. Es van produir infeccions grau 3-4 en el 25% dels pacients i hi va haver un 3% de morts per infecció relacionades amb el tractament. La toxicitat hematològica grau 3-4 d'FCR va ser especialment més freqüent en el subgrup de pacients de 65 a 70 anys (53% vs 45%, $p = 0,04$), cosa que es va traduir en taxes més altes d'infeccions bacterianes (4% vs 1% grau 3-4, $p = 0,004$). La incidència de segones neoplàsies després

d'FCR va ser del 17,4%, encara que no hi va haver diferències significatives en comparació amb la població general.⁶⁴ En un altre estudi s'ha reportat un augment del risc de segones neoplàsies relacionades amb FCR de 2,38 vegades respecte a la població general, amb una incidència de leucèmia mieloide aguda/síndrome mielodisplàstica del 5,1% i de transformació a Richter del 9%, sense diferències respecte a la incidència de tumors sòlids.⁵⁴

2. Bendamustina-rituximab (BR)

Els bons resultats de BR en un estudi fase 2⁶⁵ van donar lloc a un estudi fase 3 de no-inferioritat d'aquest esquema respecte a FCR en pacients de menys de 70 anys i sense comorbiditats. Els resultats d'eficàcia van ser superiors en el braç control d'FCR (millors SLP i taxes d'RC), tot i que en el subgrup de pacients entre 65-70 anys no hi va haver diferències significatives pel que fa a SLP entre els dos tractaments perquè la toxicitat va ser inferior en el braç de BR (41% d'efectes adversos grau 4-5 vs 71%).⁶⁴ En general, els pacients amb IGVH mutada van presentar millor SLP que els que tenien IGVH no mutada. En els casos amb IGVH mutada després de tractament amb FCR s'observa una bona durada de la resposta però no quan la IQT és BR.

3. Ibrutinib

Ibrutinib està indicat en monoteràpia com a tractament de primera línia en pacients amb LLC independentment de l'edat. L'EMA va aprovar aquesta indicació l'any 2016 també en pacients joves per extrapolació dels bons resultats de l'estudi RESONATE2, tot i que es va portar a terme en pacients amb una mitjana d'edat de 73 anys i que el braç control va ser clorambucil.⁶⁶ La superioritat clara d'ibrutinib respecte a FCR es va conèixer més recentment, quan es van presentar les primeres dades de comparació directa entre aquest esquema d'IQT i ibrutinib-rituximab en un estudi fase 3 del grup ECOG (PCI-32765) amb més de 500 pacients inclosos. Ibrutinib-rituximab va mostrar millor SLP, millor perfil de toxicitat i, el que és més interessant, millor SG amb 33 mesos de mitjana de seguiment. Tot això amb diferències significatives respecte al braç control d'FCR en pacients de 70 anys o menys i independentment de l'estat mutacional de la IGVH.⁶⁷ Cal assenyalar que en el subgrup de pacients IGVH mutats, l'SLP és similar en els dos braços de tractament. Encara que el braç experimental sigui ibrutinib-rituximab altres estudis ja deixen clar que l'addició de rituximab a ibrutinib no n'afecta l'eficàcia ni n'augmenta la toxicitat.^{68,69}

b.2.1.a.2. Pacients d'edat igual o superior a 70 anys

Aquest grup correspon a la majoria de pacients amb LLC. Les dades obtingudes pel SEER indiquen que l'edat mitjana en el moment del diagnòstic és de 72 anys, amb un 25% dels pacients amb més de 75 anys i un 13% de pacients amb més de 85 anys.⁷⁰ Aquests pacients, per raó de l'edat, presenten més comorbiditats que la població general i estan més polimedicats. En un estudi retrospectiu de la Clínica Mayo que incloïa prop de 400 pacients diagnosticats al centre, el 89% presentaven comorbiditats significatives en el moment del diagnòstic, i si haguessin necessitat tractament en el moment del diagnòstic, que no és la situació habitual, una tercera part no hagués pogut ser inclosa en cap assaig.⁶

Per aquest motiu, les dades obtingudes dels assajos en aquest grup de pacients presenten un biaix important respecte de la població real de pacients amb LLC. Hi ha pocs assajos que hagin inclòs pacients amb comorbiditats significatives. Així, per exemple, el CLL10, que incloïa pacients de més de 65 anys i randomitzava a FCR versus BR, només incloïa pacients amb comorbiditats. Per tant, els resultats s'hauran d'analitzar a l'apartat de tractament de primera línia en pacients amb comorbiditats.

Entre els pocs assajos que incloïen pacients amb més de 70 anys, el més rellevant és el CLL11⁷ del GCLLSG, que va incloure 781 pacients naïf, amb i sense comorbiditats rellevants (definites per un CIRS > 6 o FG < 70 i > 30), que es van randomitzar a obinutuzumab-clorambucil, rituximab-clorambucil o clorambucil. Els resultats van ser SLP: G-clorambucil 29,2 mesos, R-clorambucil 15,4 mesos i clorambucil 11,1 mesos. A més, el grup de G-clorambucil també va tenir una OS als tres anys superior a la de clorambucil (80% versus 70%), malgrat que es va permetre l'encreuament de branques en la progressió.

A més, es van observar diferències significatives en el percentatge d'MMR negativa: 37,1% a G-clorambucil vs 3,3% a R-clorambucil (sang) i 19,5% a G-clorambucil vs 2,6% a R-clorambucil (moll de l'os).

És molt rellevant que en el grup de pacients amb G-clorambucil el temps mitjà per al tractament següent va ser de 51,1 mesos (no hi ha dades sobre el temps fins al tractament següent del subgrup de pacients amb MMR negativa). I, a més, l'avantatge obtingut amb l'addició d'obinutuzumab a clorambucil es mantenia en el grup de pacients d'edat > 75 anys.

Un altre assaig fase III (MABLE)⁷¹ va comparar R-bendamustina amb R-clorambucil en 357 pacients naïf no candidats a fludarabin. El 45% dels pacients era d'edat > 75 anys i el nombre mitjà de comorbiditats era 3 (malgrat això, no tenien una valoració amb l'escala CIRS). El percentatge d'RC va ser del 24% en el grup de BR (ORR 91%) versus 9% (ORR 86%) i l'SLP va ser de 40 mesos vs 30 mesos. En els pacients en RC, l'MMR negativa va ser del 66% en els pacients tractats amb R-bendamustina vs 36% en els pacients amb R-clorambucil. En canvi, no es van observar diferències significatives en la supervivència global. Cal assenyalar, per valorar millor els resultats, que també s'hi van incloure pacients amb deleció 17p (5% dels pacients) i que el 54% dels pacients tenien la IGVH no mutada.

Un altre assaig fase III⁷² va comparar bendamustina en monoteràpia amb clorambucil. El disseny de l'assaig (molts dels pacients podrien ser candidats a tractament amb R-FC) i els resultats (SLP a la branca de bendamustina de 21 mesos) fa que el tractament amb bendamustina en monoteràpia no sigui considerat en la majoria de pacients en primera línia, amb l'excepció d'alguns casos concrets.

Amb relació a ibrutinib, l'estudi RESONATE II⁶⁶ va comparar ibrutinib amb clorambucil en 269 pacients majors de 65 anys (edat mitjana 73 anys) en primera línia: els resultats van mostrar un percentatge

superior d'ORR, una SLP més prolongada (als 24 mesos 89% amb ibrutinib versus 24% amb clorambucil) i una SG més elevada (als 24 mesos 98% amb ibrutinib versus 85% amb clorambucil), malgrat que es permetia l'encreuament de branques a la progressió. També cal destacar que en la primera línia ibrutinib pot obviar l'impacte pronòstic de la IGVH no mutada.

Ara bé, no hi ha assajos específicament dissenyats en aquest grup de pacients destinats a valorar el tractament de rescat després de la progressió amb ibrutinib. Hi ha un assaig fase II obert⁷³ que avalua venetoclax en la progressió d'ibrutinib en una població amb mitjana de 66 anys, rang (28-66), però els resultats no es reporten per franja d'edat. Els assajos publicats fins ara només inclouen pacients amb comorbiditats. D'altra banda, també és preocupant l'alt percentatge de discontinuïtat descrit en la pràctica clínica habitual (61% dels pacients en primera línia).⁷⁴

b.2.1.b. Pacients amb alteracions cromosòmiques

Els pacients amb deleció 17p/mutació p53 s'associen a un pitjor pronòstic i baixa resposta als tractaments quimioteràpics a causa de la seva resistència inherent als anàlegs de les purines i als agents alquilants. Atesa la baixa incidència d'aquesta deleció, l'evidència disponible en aquests pacients és escassa i prové majoritàriament de l'anàlisi de subgrups d'altres estudis.^{20,57,75-79}

La monoteràpia amb clorambucil en pacients amb LLC amb deleció 17p dona lloc a una baixa taxa de resposta i una SLP curta (ORR: 20%-27%, SLP: 2-3 mesos). La fludarabina en monoteràpia també s'associa a una baixa ORR (27% -60%) i una SLP curta (6-9 mesos). D'altra banda, la teràpia de combinació amb fludarabina i ciclofosfamida (FC) no s'associa a una millora significativa en l'RC o l'SLP en els pacients amb deleció 17p, malgrat que el petit nombre de pacients amb deleció en aquests estudis pot haver limitat la capacitat de detectar diferències en els resultats en aquest subgrup.

Pel que fa a l'esquema FCR, l'estudi CLL-8 en pacients amb deleció 17p que van rebre FCR va demostrar una tendència a la millora en l'ORR (FCR vs FC: 71% vs 46%, $P = 0,08$) i en l'SLP als tres anys (17,9% vs 0%, $P = 0,052$) en comparació amb els pacients que van rebre FC. El nombre de pacients, però, era limitat (FCR, $n = 21$; FC, $n = 16$), la qual cosa pot explicar perquè les diferències no van ser estadísticament significatives. Tanmateix, cal destacar que els resultats en SLP són marcadament inferiors als que obté FCR en els pacients sense alteracions citogenètiques d'alt risc, de manera que FCR no és un tractament vàlid en aquest grup de pacients (mutats).

Finalment, s'ha estudiat la combinació d'FCR amb alemtuzumab⁷⁸ i s'han observat més remissions completes en pacients amb la deleció 17p, tot i que sense millorar l'SG respecte al tractament amb RFC.

Mes recentment, els nous fàrmacs que inhibeixen selectivament diferents vies metabòliques dels limfòcits B han demostrat una activitat molt important en tots els subtipus d'LLC, incloent-hi les que presenten mala evolució amb quimioimmunoteràpia. En pacients amb del (17p) i/o mutació TP53

podíem esperar una SLP d'11,3 i 14,5 mesos amb la combinació més potent (FCR), però ja en els primers estudis pivotals en pacients amb alteració 17p recaiguts o refractaris es va observar una probabilitat d'SLP del 57% als 26 mesos amb ibrutinib en monoteràpia, tot això amb escassa toxicitat.^{80,81}

En estudis amb ibrutinib en primera línia en pacients amb deleció 17p s'ha reportat una SLP del 82% als 24 mesos.⁸² Tot això fa que totes les guies terapèutiques nacionals i internacionals identifiquin ibrutinib com el fàrmac d'elecció en aquesta situació. Quan hi ha una contraindicació absoluta per al tractament amb ibrutinib s'ha de considerar el tractament amb venetoclax o idelalisib (amb rituximab) en pacients amb LLC amb del 17p i/o mutació TP53.

Altres inhibidors, com ara idelalisib (inhibidor de l'enzim PI3k α) o venetoclax (inhibidor de la proteïna BCL-2 antiapoptòtica), també han reportat gran activitat en aquests pacients tractats en primera línia. Cal destacar comunicacions recents sobre l'eficàcia del tractament autolimitat de venetoclax en combinació amb ibrutinib o obinutuzumab en primera línia, fins i tot en formes d'LLC de mal pronòstic com la que ens ocupa.^{83,84}

Hem d'esperar que els nous agents inhibidors de BTK que encara no estan disponibles al nostre país fora d'assajos clínics (per exemple, acalabrutinib o zanubrutinib) presentin una efectivitat similar a ibrutinib.

RECOMANACIÓ DE TRACTAMENT DE PRIMERA LÍNIA EN PACIENTS AMB CRITERIS DE MALALTIA ACTIVA

A) Sense anomalies de TP53

A.1. Pacients < 70 anys sense comorbiditats

A.1.1. ≤ 65 anys:

- IGVH mutada: FCR o ibrutinib (segons criteris PHF)⁸⁵. Nivell d'evidència IA.
- IGVH no mutada:
ibrutinib (segons criteris PHF).⁸⁵ FCR com a segona opció. Nivell d'evidència IA.

A.1.2. 65 a 70 anys o ≤ 65 anys amb comorbiditats/no candidats a rebre fludarabina:

- IGVH mutada: rituximab-bendamustina o ibrutinib (segons criteris PHF). Nivell d'evidència IA.
- IGVH no mutada: ibrutinib (segons criteris PHF).⁸⁵ Rituximab-bendamustina com a segona opció. Nivell d'evidència IA.

Dades que cal tenir en compte en el moment de triar el tractament (casos amb IGVH mutada):

- Perfil de comorbiditats afegides.
- Suport familiar.
- Preferències del pacient (tractament retallat vs indefinit).
- Medicacions concomitants.

A.2. Pacients > 70 anys amb comorbiditats

1a opció: ibrutinib (segons criteris PHF).⁸⁵ Nivell d'evidència IA. Obinotuzumab-clorambucil com a alternativa (segons PHF).⁸⁶ Nivell d'evidència IA.

A.3. Pacients molt fràgils: clorambucil. Nivell d'evidència IA.

B) Amb anomalies cromosòmiques a p53

B.1. Pacients < 70 anys i sense comorbiditats

1a opció: ibrutinib (segons PHF).⁸⁵ Nivell d'evidència IA.
Alternativa: rituximab-lidelalisib (segons PHF). Nivell d'evidència IA.

B.2. Pacients > 70 anys amb comorbiditats

1a opció: ibrutinib (segons criteris PHF). Nivell d'evidència IA. Alternativa: R-idelalisib ECOG 0-1 o 2 (per malaltia) (segons PHF).⁸⁷ Nivell d'evidència IA.

Aquí no es tracten altres combinacions (COMPLEMENT-ofatumumab; GREEN-obinotuzumab-bendamustina, lenalidomida, R-venetoclax) perquè no estan aprovades en el nostre entorn.

Pacients molt fràgils: clorambucil. Nivell d'evidència IA.

Taula 2. Estudis en LLC com a primera línia de tractament

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectius	Resultats	Conclusions
8	Rai i col., 2000	III	Aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	509 Fludarabina (n = 170) Clorambucil (n = 181)	F vs CI vs FC en 1a línia	SLP DR TR SG	DR 25 mesos (F) vs 14 mesos (CI) SLP 20 mesos vs 14 mesos (P < 0,001) SG 66 mesos vs 56 mesos	Inclusió en FC aturada per toxicitat excessiva. TR més gran per a F que per a CI.
88	Catovsky i col. (CLL4), 2007	III	Aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	777 FC (n = 196) Clorambucil (n = 387)	FC vs F vs clorambucil en 1a línia	RG	RC: 38% (FC) vs 15% (F) VS 7% (CI) ORR: 94% (FC) vs 80% (F) VS 72% (CI) P < 0,0001	Diferències significatives a favor d'FC en termes de taxa de resposta (TR) i SLP. Sense diferències en SG.
89	Eichhorst i col. (CLL5), 2009	III	Multicèntric, prospectiu	193	F vs CI en 1a línia	ORR RC TTF	ORR 72% (F) vs 51% (CI), P = 0,003; RC 7% vs 0%, P = 0,011 TTF: 18 mesos (F) vs 11 (CI) P = 0,004, sense diferències en SLP SG: 46 m vs 64 m P = 0,15	En pacients majors de 65 anys F no suposa cap avantatge respecte a CI.
90	Eichhorst i col., 2006	III	Multicèntric, prospectiu	328	FC vs F en 1a línia	ORR SLP RC	RC: 24% (FC) vs 7% (F) ORR: 94% vs 83% SLP 48 m vs 20 m	Resultats favorables a la combinació FC.
21	Hallek i col. (CLL8), 2010	III	Aleatoritzat, multicèntric, prospectiu, obert	817	RFC vs FC en 1a línia	RG, SLP i SG	RFC superior: RG (90% vs 80%) RC (44% vs 22%) SLP (P = 0,001) SG (P = 0,012)	RFC obté millors RG, RC, SLP i SG
91	Reynolds i col., 2012	III	Multicèntric, prospectiu	184	PCR vs R-FC en 1a línia	TR	Taxes de resposta global (RC i RP) del 59% per a FCR i del 49% per a PCR	Més toxicitat amb l'esquema PCR.
72	Knauf i col., 2009	III	Aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	319	B vs CI en 1a línia	RG i SLP	Bendamustina superior: RG (68% vs 31%) RC (31% vs 2%) SLP 21,6 mesos vs 8,3 mesos (P = 0,0001)	B millors RG, RC i SLP.
65	Fischer i col., 2012	II	Multicèntric, prospectiu	117	B + R en 1a línia	RG, SLP i toxicitat	RG 88% RC 23% SLE 34% (27 m)	BR efectiu i segur en 1a línia.
92	Hilmen i col. (CAM307), 2007	III	Aleatoritzat, multicèntric, prospectiu, de superioritat	297 pacients (146 alemtuzumab, 148 clorambucil)	Alemtuzumab vs clorambucil en 1a línia	SLP Secundaris: TR, CR, SG	SLP alemtuzumab 14,6 (12,3-21,7) mesos vs clorambucil 11,7 (9,9-13,2) HR 0,58 (0,435-0,775) TR 83,2% (76,2-88,8) vs 55,4% (47-63,6%) P < 0,0001* ORR = 3,99	Diferència estadísticament significativa en l'SLP de 2,9 mesos favorable a alemtuzumab respecte a clorambucil. Sense diferències en l'SG. SLP pacients amb deleció de 17p: 10,7 mesos amb alemtuzumab i 2,2 mesos amb clorambucil (P = 0,4066)

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectius	Resultats	Conclusions
66	Burger i col., 2015	III	Aleatoritzat, obert, multicèntric, prospectiu	269 pacients (1:1)	Ibrutinib vs clorambucil en 1a línia (≥ 65 anys i sense del 17p13.1)	SLP Secundaris: SG, TRG, taxa millora hematològica (plaquetes, Hb), seguretat	SLP: obrutinib NA vs clorambucil 18,9 mesos (HR = 0,16 [IC95% 0,09-0,28]; $p < 0,001$) SLP a 18 m: ibrutinib 90% vs 52% clorambucil SG a 24 m: ibrutinib 98% vs clorambucil 85% (HR = 0,16 [IC 95% 0,05-0,56]; $p = 0,001$) TRG: ibrutinib 86% vs clorambucil 35% ($p < 0,001$)	- Seguiment mitjà de 18,4 mesos. - Ibrutinib és superior a clorambucil en pacients ≥ 65 anys, sense deleció 17p13.1, en termes d'SLP i SG. - Els resultats són consistents en els subgrups de més risc (estadis Rai III i IV, deleció 11q22.3 i cadenes no mutades IGHV). - Millora significativa en el grup d'ibrutinib en recompte plaquetari (77% vs 43%, $p = 0,005$) i hemoglobina (84% vs 45%, $p < 0,001$). - L'efecte advers més freqüent en el grup d'ibrutinib va ser la diarrea (42%). Un 14% pacients van presentar hipertensió (4% grau 3) i un 6% fibril·lació auricular grau 2-3. La interrupció del tractament va ser més freqüent en el grup clorambucil (9% vs 23%).
93	Burger i col., 2019	II	Aleatoritzat, obert, unicèntric, prospectiu	208 pacients (1:1)	Ibrutinib vs rituximab + Ibrutinib en ≥ 2 aL	Taxa d'SLP Secundaris: SG, TRG	SLP a 36 mesos: ibrutinib 86% vs R + ibrutinib 86,9% (HR = 1,04, IC95% 0,49-2,20, $p = 0,912$) SG a 36 m: ibrutinib 92% vs R + ibrutinib 89% (HR = 0,753 [IC95% 0,280-2,022]) TRG: 92% en ambdós braços	- Es permet la inclusió de pacients amb deleció 17p o mutació TP53 sense tractament previ ($n = 27$). - Afegir rituximab a ibrutinib en pacients prèviament tractats, o en pacients naif amb del 17p o mutació TP53 no suposa benefici en termes d'SLP, ni d'SG.
68	Woyach i col., 2018	III	Aleatoritzat, obert, multicèntric, prospectiu	547 pacients (1:1:1)	B + R vs ibrutinib vs rituximab + ibrutinib en 1 aL (≥ 65 anys)	SLP Secundaris: SG, seguretat	SLP a 2 anys: B + R 74% vs ibrutinib 87% (HR = 0,39 IC95% 0,26-0,58; $p < 0,001$) B + R 74% vs R + ibrutinib 88% (HR = 0,38 IC95% 0,25-0,59); $p < 0,001$) Ibrutinib vs R + I (HR = 1,00 IC 95% 0,62-1,62; $p = 0,49$) SG a 2 anys: B + R 95% vs ibrutinib 90% vs R-ibrutinib 94% ($p \geq 0,65$)	- Ibrutinib és superior a B + R en 1a línia, en termes d'SLP. Afegir rituximab a ibrutinib no suposa benefici en SLP. - No hi ha diferències en SG entre els 3 esquemes de tractament. - Les RAM grau ≥ 3 hematològiques van ser similars (B + R 41% vs Ibrutinib 39%), però les no hematològiques van ser superiors amb ibrutinib (B + R 63% vs ibrutinib 74%).
94	Moreno <i>et al.</i>	III	Aleatoritzat, obert, multicèntric, prospectiu	229 pacients (1:1)	O + Ibrutinib vs O + CI	SLP	SLP mediana (mesos) O + I NA [95% CI 33, 6-NA] vs O + CI 19, 0 [15, 1-22, 1] HR de 0,23 (95% CI 0,15-0,37; $p < 0,0001$) SLP als 30 mesos: O + I 79% (95% CI 70-85) vs O + CI 31% (23-40)	
84	Fischer K. <i>et al.</i>	III	Aleatoritzat, obert, multicèntric, prospectiu	432	Venetoclax-O vs clorambucil-O	SLP MRD	SLP als 24 mesos venetoclax-O(88,2% [IC del 95%, 83,7% al 92,6%] vs CI-O 64,1% [IC 95%, 57,4% al 70,8%]) MRD negativa als 3 mesos: venetoclax-O	

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectius	Resultats	Conclusions
							vs clorambucil–obinutuzumab en sang perifèrica (75,5% vs 35,2%, P < 0,001)	
7	Goede V i col., 2014	III	Aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	781	CI vs O + CI vs R + CI 1L CIRS > 6 o CI 30-69	SLP TR SG	PFS: O + CI 26,7 mesos vs CI 11,1 mesos (HR = 0,18; IC95% 0,13-0,24; P < 0,001) i R + CI 16,3 mesos vs CI 11 mesos (HR = 0,44; IC 95% 0,34-0,57; P < 0,001) SG: O RC: O + CI 20,7% vs R + CI 7,0%,	- Diferències significatives a favor de les combinacions d'anti-CD20 + CI vs CI en monoteràpia. - En la població d'estudi, la combinació d'O + CI és superior a la combinació d'R + CI.

RG: respostes globals; RC: respostes completes; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; TTF: temps fins al fracàs del tractament; TR: taxa de resposta; ORR: taxa de resposta global; F: fludarabina; CI: clorambucil; RFC: rituximab, fludarabina i ciclofosfamida; PCR: pentostatina, ciclofosfamida i rituximab; nPR: remissió parcial nodular; MRD: minimal residual disease = malaltia mínima residual.

C. TRACTAMENT DE SEGONA LÍNIA I POSTERIORIS DE LA LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA EN RECAIGUDA O REFRACTÀRIA

La majoria de pacients amb LLC presentaran una recaiguda o una progressió de la malaltia després d'una resposta a una primera línia de tractament.

La indicació d'iniciar el tractament de rescat es basa en els mateixos criteris que per iniciar el tractament en primera línia.³² Molts pacients amb recaigudes asimptomàtiques es poden monitorar sense requerir tractament durant un període de temps. L'IWCLL defineix com a malaltia refractària l'absència de resposta o progressió en pacients que havien aconseguit una remissió completa o parcial després d'un període de sis mesos o més des de l'última teràpia rebuda. En l'elecció del tractament d'aquests pacients s'ha de tenir en compte la comorbiditat associada.

Abans d'iniciar el tractament de rescat s'ha d'avaluar la presència d'una alteració a p53 (del 17p/TP53), ja que la incidència després d'una primera línia de tractament, especialment immunoquimioteràpia, augmenta substancialment i està present en més del 30% dels pacients en recaiguda després d'immunoquimioteràpia que inclogui fludarabina.⁹⁵

C.1. Pacients amb LLC en recaiguda (p53 negatius)

Fins a la introducció de les teràpies dirigides amb inhibidors de BTK i inhibidors de PI3K, es recomanava l'administració d'un nou esquema de tractament amb immunoquimioteràpia, especialment en aquells pacients amb comorbiditats en què la durada de la resposta a la primera línia de tractament hagués estat superior a 36 mesos,⁹⁶ amb una mitjana de supervivència global de 51 mesos després de la progressió de la malaltia.

En la pràctica clínica habitual, actualment disposem de les opcions de tractament amb ibrutinib o R-venetoclax i hem de triar un tractament o l'altre en funció de les situacions clíniques especials de cada malalt. No se consideren candidats a venetoclax els pacients:

- Que presenten insuficiència hepàtica greu.
- Amb tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A durant la fase d'escalada de dosi.

No es consideren candidats a ibrutinib els pacients:

- Que necessiten doble antiagregació, antiagregació + anticoagulació o anticoagulació amb AVK que no es pugui substituir per ACOD.
- Amb antecedents de fibril·lació o aleteig auricular. Cal anar amb compte si el pacient té antecedents d'altres arrítmies cardíques.
- Amb insuficiència renal greu (filtratge glomerular < 15-30 ml/min o en diàlisi).

A l'assaig clínic fase 3 RESONATE, en pacients amb LLC en recaiguda o refractaris,⁹⁷ ibrutinib, un inhibidor del receptor de cèl·lula B (BCR) a través de la inhibició de BTK, va aconseguir l'aprovació en

aquesta indicació per a pacients amb LLC en recaiguda després d'immunoquimioteràpia. Els resultats inicials d'aquest estudi, en què es va comparar ibrutinib vs ofatumumab en pacients amb LLC en recaiguda, després d'una mitjana de seguiment de 9,4 mesos, van mostrar una mitjana d'SLP de 8,1 mesos en el braç control vs NA amb ibrutinib, amb una HR (IC95%) de 0,22. Les actualitzacions de l'estudi⁵⁸ van confirmar els excel·lents resultats assolits (vegeu taula).

També es va poder demostrar que si el tractament de rescat de pacients amb LLC en recaiguda o refractaris es fa de forma precoç amb ibrutinib (segona línia de tractament), l'eficàcia és molt més gran i es tradueix en una SLP significativament més llarga quan el tractament amb ibrutinib es fa després de la primera línia de tractament vs ≥ 2 línies de tractament prèvies.^{98,99}

L'idelalisib, inhibidor de PI3K, associat a rituximab també ha demostrat ser un tractament eficaç en pacients amb LLC en recaiguda o refractaris. A l'assaig clínic fase 3 (Studi 116), que comparava un braç control amb placebo + rituximab vs un braç experimental amb idelalisib + rituximab, a les 24 setmanes l'SLP en el braç experimental amb idelalisib + rituximab va ser del 93% vs 46% en el braç control, amb una HR (IC 95%) de 0,15.⁵⁶

No hi ha evidència que l'associació de quimioimmunoteràpia als inhibidors de BCR millori la supervivència global dels pacients, per la qual cosa actualment no es recomana utilitzar-la combinada.¹⁰⁰

Venetoclax és un inhibidor selectiu de Bcl2 que ha demostrat ser eficaç en pacients amb LLC en recaiguda o refractaris¹⁰¹ amb altes taxes de respostes globals i respostes completes, independentment de característiques clíniques com l'edat o la presència de malaltia bulky i característiques biològiques com la presència d'alteracions a p53 o l'estatus mutacional d'IGHV. Són estudis fase 1 i 2, amb un curt seguiment que no permeten disposar de dades madures sobre temps de supervivència, però globalment l'SLP estimada als 15 mesos és del 66%.^{4,102-104} S'han publicat els resultats de l'estudi fase 3 MURANO, que compara venetoclax + rituximab vs rituximab + bendamustina en pacients amb LLC en recaiguda o refractaris als dos, tres i quatre anys de seguiment, que demostren una SLP als dos anys del 84,9% a la branca experimental vs el 36,3% a la branca control¹⁰⁵ (vegeu taula 3).

Els estudis pivotals amb ibrutinib, idelalisib i venetoclax van demostrar l'efectivitat i la tolerabilitat en malalts d'edat avançada i en recaiguda.^{56,97,105} La lenalidomida, malgrat que és molt activa en el tractament de malalts en recaiguda,¹⁰⁶ ha estat associada a una alta mortalitat, particularment en pacients > 80 anys i amb comorbiditats.¹⁰⁷

Una anàlisi retrospectiva francesa en malalts d'edat superior a 75 anys tractats amb ibrutinib en recaiguda va descriure que la meitat van haver de reduir la dosi o suspendre transitòriament l'ibrutinib durant el primer any. Malgrat això es van descriure bones respostes amb SLP del 77% als 12 mesos.¹⁰⁸ Els efectes adversos autoimmunitaris de l'idelalisib semblen tenir menys incidència en la població de

malalts grans i malalts molt pretractats. En pacients fràgils és especialment important el tractament de suport, com ara l'administració de GCSF profilàctic, antibiòtics i profilaxi d'SLT seguint les recomanacions de les guies generals.

Un nou escenari en què aviat ens trobarem són els pacients que recaiguin després del tractament amb un iBCR, ja sigui com a primera línia de tractament o com a tractament de rescat. En aquesta situació, el més recomanable és incloure els pacients en assaigs clínics o, fins i tot, plantejar tractaments intensius com l'al·lotrasplantament en pacients joves i refractaris a una teràpia dirigida. El tractament en monoteràpia amb venetoclax en assaigs clínics fase 2 ha demostrat ser eficaç com a rescat en pacients amb LLC que progressen durant el tractament amb un inhibidor de BCR.^{103,104} Davant d'una discontinuïtat per intolerància, el més recomanable és intercanviar el fàrmac inhibidor de BCR.¹⁰⁹

Actualment no disposem de cap tractament que hagi demostrat eficàcia en assaigs clínics en pacients doblement refractaris o en recaiguda (a iBCR i a iBCL2). En aquests pacients, si no poden ser inclosos en un assaig clínic, hi ha la possibilitat terapèutica de practicar un tractament de rescat amb immunoquimioteràpia, especialment en aquells pacients que no l'havien rebut prèviament. Aquesta estratègia terapèutica es pot reconsiderar amb la incorporació dels nous tractaments en desenvolupament en el moment actual.

Amb intenció de tractament pal·liatiu es planteja l'ús de rituximab, clorambucil i corticoesteroides atès que poden oferir respostes parcials de curta durada però amb toxicitat moderada. Amb rituximab en monoteràpia s'aconsegueixen RP amb un durada mitjana de 20 setmanes.¹¹⁰ Es recomana tenir en consideració la irradiació esplènica o de masses tumorals en pacients amb malaltia voluminosa que presentin afectació d'estructures crítiques.¹¹¹

Taula 3. Estudis en pacients amb LLC en recaiguda o refractaris (segona línia)

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments (<i>experimental/ comparador</i>)	Objectius	Resultats	Conclusions
112	Fischer i col., 2009	Fase II, multicèntric, prospectiu	78	B + R en 2a línia	RG i toxicitat	RG 59% SLE 15% (24 m)	BR efectiu i segur en 2a línia.
77	Keating i col., 2002	Fase II, multicèntric, prospectiu	93	Alemtuzumab	RC + RP	RC 9% nPR: 5% RP: 31% TR: 55%	Alemtuzumab especialment eficaç en formes d'alt risc, amb toxicitat acceptable.
113	Robak i col., 2010	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	552	RFC vs FC en 2a línia	SLP	RFC superior: RG (70% vs 58%) RC (24% vs 13%) SLP (p = 0,001)	RFC millors RG, RC i SLP.
114	Wierda i col., 2006	Fase II, multicèntric, prospectiu	177	FCR	RC TR	RC 25% nPR: 16% RP: 32% TR: 73%	FCR ben tolerat. Mielosupressió com a principal EA.
19	Badoux i col., 2011	Fase II, multicèntric, prospectiu	288	FCR	RC TR	RC 30% nPR: 14% RP: 30% TR: 74%	FCR ben tolerat. Mielosupressió com principal EA.
115	Wierda i col., 2011	Fase II, multicèntric, prospectiu, pivotal	206	Ofatumumab	ORR SLP	ORR: 47% SLP: 5,5 mesos	Ben tolerat fins i tot en població de mal pronòstic.
96	Constantine S. et al	Fase II, obert, prospectiu	300	FCR	Supervivència (S) del tractament	S després progressió: 51 m S després tractament rescat: 43 m	Pacients amb una durada de la 1a remissió < 3 anys: pitjor S independentment del tractament de rescat rebut, > 3 anys: S + elevada
97	Byrd J.C. et al., RESONATE	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu, obert	391	Ibrutinib vs ofatumumab en LLC R/R	SLP (1r) SG i RG (2n)	SLP: NA vs 8,1 m (HR 0,106; p < 0,0001) SG: dades immadures (HR 0,43; p = 0,0049) RG: 42,6% vs 4,1%, p < 0,001)	Ibrutinib superior a ofatumumab en LLC R/R en SLP, SG i respostes fins i tot en pacients de mal pronòstic.
116	Munir T. et al., RESONATE	Fase III (actualització)	391	Ibrutinib vs ofatumumab en LLC R/R	SLP (1r) SG i RG (2n)	SLP mesos: 44,1 [38,5-56,2] vs 8,1 mesos (95% CI: 7,8-8,3 (HR: 0,148; 95% CI: 0,113-0,196; P < 0,0001) SG mesos: 67,7 (95% CI: 61,0-NE vs 65,1 (95% CI: 50,6-NE) independentment de l'encreuament a ibrutinib (68%) (HR: 0,810; 95% CI: 0,602-1,091)	74 mesos de seguiment.
56	Furman R. et al.	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu, doble cec	220	Idelalisib + rituximab vs placebo + rituximab en recaiguda	SLP (1r) SG, RG i RC (2n)	SLP: NA vs 5,5 m (HR 0,15; p < 0,001) SG: 92% vs 80% als 12 m (HR 0,28; p = 0,02) RG: 81% vs 13% (OR 29,92; p < 0,001) RC: només hi va haver RP	I + R superior a R + P en SLP i SG, però amb un temps de seguiment molt curt. Perfil toxicitat acceptable, però es necessita més temps de seguiment per

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectius	Resultats	Conclusions
							valorar la seguretat d'idelalisib a llarg termini.
100	Asher Chanan-khan <i>et al.</i>	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu, doble cec	578	Ibrutinib + B + R vs placebo + B + R en ≥ 2a línia	SLP (1r) SG i RC (2n)	SLP: NA vs 13,3 m (HR 0,203 p < 0,0001) SG: NA en cap dels dos grups (HR 0,628 p = 0,0598) RC: 86% vs 69% (p < 0,0001)	L'addició d'ibrutinib a la combinació R + B augmenta SLP sense incrementar SG. Perfil de toxicitat similar a la combinació R + B.
117	Seymour J. <i>et al.</i> <i>N Engl J Med 2018</i> MURANO TRIAL	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	389	Venetoclax + rituximab vs bendamustina + rituximab	mSLP (mesos en mediana) (objectiu primari) SLP 2 anys SLP 2 anys (pacients amb deleció 17p) SLP 2 anys (pacients sense deleció 17 p) SG 2 anys	NR vs 17 (HR 0,17; IC 95%, 0,11- 0,25; P < 0,001) 84,9% vs 36,3% (HR 0,17; IC 95%, 0,11- 0,25; P < 0,001) 81,5% vs 27,8% (HR 0,13; IC 95%, 0,05- 0,29) 85,9% vs 41% (HR 0,19; IC 95%, 0,12- 0,32) 91,9% vs 86,6% (HR 0,48; IC 95%, 0,25- 0,90; P < 0,05)	24 mesos de seguiment.
118	Kater Ap <i>et al.</i> <i>JCO 2019</i> MURANO TRIAL	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	389	Venetoclax + rituximab vs bendamustina + rituximab	mSLP (mesos en mediana) (objectiu primari) SLP 3 anys Pacients amb deleció 17p o p53 i progressió Pacients sense deleció 17 p o TP 53 SG 3 anys	NR vs 17 [HR], 0,16 [95% CI, 0,12 a 0,23]; P = 0,001 71,4% (95% CI, 64,8% a 78,1%) i 15,2% (95% CI, 9,1% a 21,4%) 10 (23,3%) 5 (6,4) HR, 0,50 (95% CI, 0,30 a 085); P = 0,0093	36 mesos de seguiment.
4	Stilgenbauer ^{1,2,3} <i>et al.</i> <i>Lancet Oncol 2016</i>	Fase II, multicèntric, un sol braç, obert	107	Venetoclax en LLC recaiguda o refractària amb deleció de 17p	TRG % (IC 95%) (taxa de resposta global)	79,4% (IC 95%, 70,5 – 86,6) Comitè independent	
103	Steven Coutre <i>et al.</i> <i>Blood, 2018</i>	Fase II, multicèntric, un solo braç, obert	36	Venetoclax en LLC que progressen durant o després del tractament amb idelalisib	Taxa de resposta objectiva (ORR) % - RC/RCi - RP nodular - RP	67% (24/36) 6%/3% 0 58%	
101	Roberts <i>et al.</i>	Fase I (escalada de dosi), obert,	56 (cohort d'escala de dosi amb	Venetoclax en LLC o limfoma limfocític petit refractari en recaiguda	Principal: seguretat, perfil farmacocinètic i	Síndrome lisi tumoral (3/56 amb 1 èxitus) TR: 79% (92/116) amb 20% RC SLP a 15 mesos 69% (grup dosi 400 mg)	Altres efectes adversos: diarrea lleu (52%), infecció del tracte respiratori

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments (<i>experimental/ comparador</i>)	Objectius	Resultats	Conclusions
		multicèntric, d'escalada de dosi	8 grups de dosis, rang 150-1.200 mg) 60 (cohort d'expansió)		màxima dosi tolerada Secundari: taxa resposta (TR)		superior (48%), nàusees (47%) i neutropènia de grau 3 o 4 (41%).
104	Jones <i>et al.</i>	Fase II, obert, multicèntric	91	Venetoclax en LLC en recaiguda o refractària després d'ibrutinib	RG	65% (IC95% 53-74)	Anàlisi provisional. RG segons criteris IWCLL (avaluada per investigador).

RG: resposta global; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; TR: taxa de resposta; HR: hazard ratio.

c.2. Pacients amb 17p/TP53 mutat refractaris/en progressió que estan rebent o han rebut tractament amb ibrutinib/rituximab-idelalisib

En els pacients refractaris/en recaiguda al tractament amb ibrutinib/rituximab-idelalisib es recomana un antagonista BCL-2 (venetoclax).¹¹⁹ Quan els inhibidors del BCR o Bcl-2 estan contraindicats, l'única opció disponible que queda si el pacient no es pot incloure en un assaig clínic és alemtuzumab (nivell d'evidència IIB).^{79,120-122} En el cas de pacients menors de 65 anys sense comorbiditat s'ha de considerar l'al·lotrasplantament amb donant HLA idèntic i, excepcionalment, un trasplantament de progenitors hematopoètics haploidèntic.

El desembre de 2016, venetoclax va rebre l'aprovació condicional com a agent únic per l'EMA per al tractament en monoteràpia de la leucèmia limfàtica crònica (LLC) amb deleció 17p o mutació del gen TP53 en pacients adults que no són adequats o que han fallat després del tractament amb un BCRI i per a pacients sense aquestes anomalies que han fallat tant en la quimioimmunoteràpia com en un BCRI.

Les dades pel que fa a eficàcia i seguretat de venetoclax provenen d'assajos prospectius d'un sol braç amb unes altes taxes de resposta com a teràpia única i d'un assaig aleatoritzat que va demostrar un avantatge de supervivència global (SG) i lliure de progressió (SLP) per a venetoclax més rituximab en comparació amb bendamustina més rituximab.^{4,102,104,119} Les comparacions no aleatoritzades suggereixen taxes de resposta completa més altes quan venetoclax es combina amb rituximab.^{105,117} Tot i l'existència d'assaigs clínics que donen suport a l'ús de venetoclax en teràpia de combinació, en el moment actual només està acceptat utilitzar-lo com a agent únic.

Es va portar a terme un assaig en fase II, d'un sol braç, que va avaluar venetoclax en 153 pacients amb LLC en recidiva o refractària amb deleció de 17p i 5 pacients amb LLC sense tractament previ amb deleció de 17p.^{104,119} La major part de pacients van ser hospitalitzats a causa de la dosi inicial i l'augment gradual de la dosi segons el recomanat segons comorbiditats i tots van rebre profilaxi per a SLT (vegeu maneig a l'annex 2). En una mitjana de seguiment de 27 mesos, l'ORR va ser del 77% (20%), amb un temps mitjà per a la primera resposta d'un mes (rang de 0,5 a 4,4 mesos) i una durada estimada de la resposta de 33 mesos. Als dos anys, l'SLP i l'SG estimades eren del 54% i el 73%, respectivament. Es van registrar 53 morts a l'estudi, 44 per progressió de la malaltia, una probablement a causa del tractament i la resta es van considerar no relacionades. Aquests resultats confirmen que venetoclax presenta beneficis en pacients amb deleció 17p.

Un estudi multicèntric, fase II, obert, va avaluar l'eficàcia de venetoclax en 91 pacients amb LLC molt pretractada que van recidivar o van ser refractaris a ibrutinib.¹²³ L'ORR va ser del 65% (9% completa) i similar entre els pacients amb i sense anomalies genètiques d'alt risc (per exemple, mutacions, deleció 17p o TP53). Amb una mediana de seguiment de 14 mesos, l'SLP i l'SG estimades als 12 mesos van ser del 75% i el 91%. La mitjana d'SLP va ser de 25 mesos. En una comunicació separada d'aquest

assaig, venetoclax es va associar a una taxa de resposta similar (67% ORR, < 1% completa) i una SLP estimada als 12 mesos (79%) entre 36 pacients amb recaiguda després d'idelalisib.¹⁰³

En un estudi fase 3, multicèntric, obert, que va incloure 389 pacients amb LLC en recaiguda o refractària, es van comparar de forma aleatòria 6 cicles de bendamustina més rituximab amb dos anys de venetoclax més sis mesos de rituximab.¹⁰⁵ No es va permetre encreuar a venetoclax en el moment de la progressió. Amb una mediana de seguiment de 24 mesos, venetoclax més rituximab van obtenir una SLP estimada més alta als dos anys (85 versus 36%) i SG (92 versus 87%). El benefici es va mantenir en diversos anàlisis de subgrups, incloent-hi els pacients amb malaltia d'alt risc i els adults grans. El juny de 2018, l'FDA va aprovar el tractament amb venetoclax durant 2 anys combinat amb rituximab en pacients amb LLC o LLBD, amb o sense deleció 17p que hagin rebut almenys una teràpia prèvia.¹²⁴ Les toxicitats més comuns de qualsevol grau amb venetoclax van ser neutropènia (61%), diarrea (40%), nàusees (21%), anèmia (16%), fatiga (18%), infecció del tracte respiratori superior (22%) i trombocitopènia (13%). Es van observar esdeveniments adversos greus en el 46% dels pacients i es van produir esdeveniments adversos fatals en el 5%.

És important valorar acuradament el risc de síndrome de lisi tumoral en els pacients que han d'iniciar tractament amb venetoclax i portar a terme una profilaxi adequada d'aquesta síndrome, així com un monitoratge estricte dels pacients. D'altra banda, també és important respectar l'estratègia d'inici recomanada amb una escalada de dosi al llarg de cinc setmanes (vegeu annexos 2 i 4).

Amb intenció de tractament pal·liatiu es planteja l'ús de rituximab, clorambucil i corticoesteroides perquè poden oferir respostes parcials de curta durada amb toxicitat moderada. Es recomana tenir en consideració la irradiació esplènica o de masses tumorals en pacients amb malaltia voluminosa que presentin afectació d'estructures crítiques.¹¹¹

RECOMANACIONS DE TRACTAMENT A LA RECAIGUDA:

A) Pacients amb LLC en recaiguda o refractaris a immunoquimioteràpia (p53 negatius):

1a opció

R-venetoclax durant 24 mesos. Nivell d'evidència IA. **o Ibrutinib** (segons PHF) Nivell d'evidència IA.

No s'han de considerar candidats a venetoclax els pacients:

- Que presenten insuficiència hepàtica greu.
- Amb tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A durant la fase d'escalada de dosi.

No es consideren candidats a ibrutinib els pacients:

- Que necessiten doble antiagregació, antiagregació + anticoagulació o anticoagulació amb AVK que no es pugui substituir per ACOD.
- Amb antecedents de fibril·lació o aleteig auricular. S'ha d'anar amb compte en cas d'antecedents d'altres arrítmies cardíques.
- Amb insuficiència renal greu (filtratge glomerular < 15-30 ml/min o en diàlisi).

2a opció

Pacients no-candidats a tractament amb ibrutinib o venetoclax (en funció del cas):

- Rituximab-idelalisib (segons PHF) nivell d'evidència IA.
- Venetoclax en monoteràpia (en IR valoreu el risc d'SLT). (Segons PHF). Nivell d'evidència IA

En pacients amb administració discontinua de l'inhibidor de BCR (ibrutinib o idelalisib) per intolerància o toxicitat, intercanvieu el fàrmac per un altre inhibidor de BCR (en assaig clínic o segons circuit assistencial corresponent → aprovació PHF o Subcomitè de Medicaments Especials) o venetoclax (segons PHF).

Tractament pal·liatiu: rituximab, clorambucil i corticoesteroides.

B) Recaiguda amb alteracions a p53 en pacients que han rebut tractament amb ibrutinib/rituximab-idelalisib:

1a opció

En els pacients refractaris/en recaiguda a ibrutinib/rituximab-idelalisib es recomana un antagonista BCL-2 (R-venetoclax o venetoclax en monoteràpia (segons PHF). Nivell d'evidència IA.

2a opció

Valoreu individualment el tractament pal·liatiu que heu d'instaurar.

D. PAPER DEL TRASPLANTAMENT

El trasplantament de precursors hematopoètics (TPH) al·logènic es considerava fins fa poc l'única estratègia actual capaç d'induir curació en l'LLC a través de l'efecte de l'empelt contra el tumor. Aproximadament, d'un a dos terços dels pacients amb LLC d'alt risc es poden curar amb aquest procediment. Diferents treballs estimen que l'SG als cinc anys després d'un TPH al·logènic se situa entre el 48 i el 70% (taula 3). Cap d'aquests estudis és randomitzat, la majoria són estudis fase II i retrospectius. Tanmateix, és un procediment que s'associa a una important morbiditat i mortalitat i que, per tant, només s'ha de considerar en malalts amb una LLC de molt alt risc que presumiblement els escurçarà la vida.¹²⁵

Si bé fa uns anys s'havia utilitzat, no hi ha evidència que el TPH autogènic s'associï a una millor supervivència en pacients amb LLC^{126,127} i no s'hauria de practicar fora del context investigacional, excepte en algun malalt molt seleccionat (per exemple amb síndrome de Richter).

Davant la falta d'estudis aleatoritzats que explorin l'eficàcia del TPH al·logènic en l'LLC, l'any 2007 un grup d'experts de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) va establir els criteris d'indicació d'aquest tractament.^{128,129} Segons aquestes recomanacions, s'estableix el TPH al·logènic de donant emparentat idèntic o amb una diferència i el de donant no emparentat idèntic com a tractament estàndard en pacients amb LLC de mal pronòstic, menors de 70 anys, sense comorbiditats importants i amb disponibilitat de donant.

Els criteris per indicar l'al·lotrasplantament amb condicionament no mieloablatiu prèviament a l'aparició dels nous fàrmacs són els següents:

- Resistència inicial als anàlegs de les purines en monoteràpia o recaiguda en un període inferior a 12 mesos després d'haver acabat aquest tractament.
- Citogenètica de mal pronòstic: deleció 17p/mutació p53 malgrat que el pacient estigui en remissió completa.
- Recaiguda dins dels 24 mesos posteriors a la teràpia combinada que inclogui anàlegs de les purines o TPH autogènic.

Hi ha altres possibles indicacions per al TPH al·logènic sobre les quals no hi ha consens universal entre els experts (citogenètica de mal pronòstic [deleció (11q)], gen IgH VH no mutat...), per la qual cosa no podem establir una recomanació clara al respecte. La indicació en què hi ha més consens actualment és la síndrome de Richter, especialment quan l'origen de la proliferació és el mateix clon que el de l'LLC.¹³⁰

Amb la irrupció de les teràpies orals inhibidores de vies metabòliques, el pronòstic d'aquests pacients ha canviat radicalment raó per la qual el TPH al·logènic es va posicionant en els algoritmes terapèutics de forma més tardana i per a pacients de molt alt risc. En pacients en què fallen els inhibidors de vies metabòliques, el pronòstic de l'LLC és dolent. Atès que la probabilitat d'SLP amb els inhibidors de BCL-

2 després del fracàs d'un iBCR és del voltant de 2-3 anys, el TPH es planteja com una opció en aquest context. D'altra banda també s'han de valorar els riscos del procediment tant en funció de les preferències i característiques del pacient (comorbiditats, edat...) com del donant (emparentat/no emparentat, grau d'identitat HLA amb el receptor).^{125,131}

En una experiència d'EBMT, els pacients s'estratifiquen segons el risc del TPH com:

- Bon pronòstic del TPH: menors de 50 anys, no han rebut un TPH autogènic previ, LLC en remissió en el moment de practicar el TPH i donant emparentat idèntic amb emparellament de sexe favorable (donant home per a homes, donant home o dona per a dones).
- Mal pronòstic del TPH: home amb malaltia activa en el moment de practicar el TPH amb donant no emparentat femení.¹³²

L'estadi de la malaltia en què el pacient inicia el procés de trasplantament és el principal determinant per als resultats d'aquest procediment. Sempre que sigui possible s'ha de procurar que el pacient se sotmeti al trasplantament en resposta, encara que sigui amb una teràpia experimental dins d'un assaig clínic. En els pacients que no assoleixin resposta, és a dir, refractaris als tractaments o amb una càrrega tumoral elevada s'ha de desestimar el procediment. D'altra banda, el TPH al·logènic sembla capaç de neutralitzar l'impacte negatiu de la citogenètica adversa en la supervivència dels pacients amb LLC.^{133,134} L'exposició prèvia a iBCR no sembla tenir impacte negatiu en l'evolució dels pacients sotmesos a TPH.¹³⁵

El CIBMTR ha desenvolupat recentment, amb 606 pacients amb LLC que van rebre un TPH al·logènic amb condicionament no mieloablatiu, un índex pronòstic que permet estratificar els malalts en quatre grups de risc amb expectatives diferents. Aquestes dades permeten donar una informació més acurada als pacients amb LLC que s'han de sotmetre a un TPH al·logènic.¹³⁶

En general es recomana un condicionament no mieloablatiu amb quimioteràpia de menys intensitat. Fins ara no es disposa d'evidència sòlida que un condicionament més intensiu aporti un millor control de la malaltia i, en canvi, se sap que comporta més morbimortalitat.¹²⁷ La mortalitat esperada relacionada amb el TPH és del 44% aproximadament amb condicionament mieloablatiu i del 15-25% amb condicionament no mieloablatiu.¹²⁸ Això no obstant, es pot considerar com una opció pel potencial efecte beneficiós en pacients joves, sense comorbiditats i amb càrrega tumoral elevada.

Els condicionaments no mieloablatius es poden diferenciar en condicionaments d'intensitat reduïda (anàleg de les purines més un alquilant [busulfan o melfalan]) i condicionaments no mieloablatius (irradiació corporal total 200 cGy associats o no a un anàleg de les purines). Tanmateix, en un estudi recent retrospectiu del grup d'EBMT no s'han detectat diferències significatives en supervivència lliure de malaltia, recaiguda o mortalitat relacionada amb el trasplantament.¹³⁵ El condicionament més freqüentment utilitzat és amb fludarabina 30 mg/m²/d iv en 30 minuts del dia -8 al dia -4 (dosi total 150 mg/m²) i melfalan 70/m²/d iv en 15 minuts dies -3 i -2 (dosi total 140 mg/m²). També s'han explorat

modificacions d'aquest condicionament bàsic amb la incorporació d'anticossos monoclonals o policlonals (rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, timoglobulina, etc.).¹³⁷ Tanmateix es desaconsella l'ús de depleció T (*in vivo* amb alemtuzumab o *ex vivo*) atès que incrementa el risc de recaiguda, sempre elevat en aquesta patologia.^{134,138} La font de progenitors més utilitzada és la sang perifèrica, si bé la del moll de l'os no ha demostrat inferioritat de resultats.

Com sabem, retardar la indicació del TPH al·logènic pot anar en detriment de la supervivència del pacient, motiu pel qual és important considerar de forma precoç aquesta opció en pacients de molt alt risc. Tanmateix, s'ha demostrat que els pacients que han rebut tres o menys línies de tractament previ al TPH presenten una millor SLM que aquells que n'han rebut més de tres.^{133,139}

Finalment, cal tenir en compte la necessitat d'associar el tractament quimioteràpic a la profilaxi per a la malaltia de l'empelt contra l'hoste, que habitualment consisteix en un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús i una pauta curta de metotrexat).

En pacients que no disposin de donant emparentat o no emparentat idèntic i amb indicació d'al·loteràpia, una aproximació possible de la qual comença a haver-hi evidència amb resultats prometedors és el TPH amb progenitors haploidèntics i profilaxi de malaltia de l'empelt contra hoste amb ciclofosfamida post-TPH més un inhibidor de la calcineurina.¹⁴⁰

Recomanacions de tractament

En la indicació de TPH (al·logènic) a un pacient amb LLC s'ha de tenir en compte¹⁴¹:

- Els riscos associats al TPH (comorbiditats i edat del pacient [< 65 a], característiques del donant) i a les preferències del pacient.
- El risc de transformació a síndrome de Richter.
- El risc de fracàs en el següent tractament de rescat que s'administrarà quan la malaltia progressi de nou.
- El risc de resultats pobres amb alo-TPH (elevada càrrega tumoral en el TPH o malaltia molt resistent).

El TPH al·logènic s'ha de valorar en:

- Pacients amb LLC de mal pronòstic (citogenètica/biologia molecular de mal pronòstic [del 17p/TP53; SF3B1; NOTCH1], refractarietat a quimioimmunoteràpia...) que han progressat sota iBCR i que assoleixen una resposta parcial o completa amb un inhibidor de BCL-2 (venetoclax).
- Pacients amb síndrome de Richter que han demostrat quimiosensibilitat (RC o RP).

No s'han d'incloure en cap cas en un programa de TPH els pacients amb alteració TP53 o amb quimiofractarietat que responen a un primer iBCR, o aquells que han necessitat canviar d'inhibidor de via metabòlica per intolerància o toxicitat però que mantenen la resposta. En pacients joves diagnosticats d'LLC amb factors de mal pronòstic és important practicar el tipatge HLA del malalt i dels familiars a fi de tenir identificat un potencial donant.

Taula 3. Estudis en pacients amb LLC receptors de TPH al·logènica

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectius	Resultats	Conclusions
142	Kharfan-Dabaja <i>et al.</i> , 2012	Model de decisió de Markov	Metanàlisi		Alo-TPH (AIR)/Quimioteràpia convencional	MNR ORR Mort per recaiguda Mitjana de supervivència	21% vs 8% 81% vs 57% 70% vs 86% 35 m vs 25 m	EI TPH sembla superior en termes de supervivència global, però no queda clar que les poblacions siguin comparables.
143	Herth <i>et al.</i> , 2014	Unicèntric	Retrospectiu	83/14	Alo-TPH DNE (donant)/Quimioteràpia convencional (no-donant)	SG Mitjana de supervivència	78% vs 55% a 2 a No assolida vs 30,6 m	L'alo-TPH millora l'SG dels pacients amb LLC d'alt risc.
144	Poon <i>et al.</i> , 2015	Unicèntric	Retrospectiu	20/32	Alo-TPH (AIR)/Quimioteràpia convencional	SG	64% vs 25% a 2 a	LLC amb deleció 17p. Dos grups no comparables.
133	Van Gelder <i>et al.</i> , 2017	Multicèntric EBMT (Registre)	Retrospectiu	197	Alo-TPH	SLP (8 a) MNR (8 a)	57% (DE) 16% (DE)	Menors de 50 anys. Citogenètica de mal pronòstic (del 17p o del 11q).
132,139	Schetelig <i>et al.</i> , 2017 Van Gelder <i>et al.</i> , 2017	Multicèntric EBMT (Registre)	Retrospectiu	2.589	Alo-TPH	OS (2 a/5 a/10 a) SLP (2a/5 a/10 a) MNR (2 a/5 a/10 a)	62%/45%/35% 49%/35%/28% 30%/36%/40%	↑MNR: ↑edat, ↑ECOG, disparitat HLA, mismatch sexe D/R. ↑SLP: ↓edat, ↓ECOG, no auto-TPH previ, RC/RP al TPH, no mismatch sexe desfavorable.
	Sorrow <i>et al.</i> , 2008 (Fred Hutchinson CC)	Unicèntric (II)	Prospectiu	82	Alo-TPH	OS (5 a) SLP (5 a) MNR (5 a)	50% 39% 23%	DE/DNE EICRa III-IV: 20% EICR crònic sever: 53%
134,138	Dregger <i>et al.</i> , 2010, 2013 (German CLL Study Group)	Multicèntric (II)	Prospectiu	90	Alo-TPH	OS (6 a) SLP (6 a) MNR (6 a)	58% 36% 23%	DE/DNE EICRa III-IV: 14% EICR crònic sever: 55%
140	Van Gorkom <i>et al.</i> , 2018	Multicèntric EBMT (Registre)	Retrospectiu	117	Alo-TPH (haploidèntic)	OS (2 a/5 a) SLP (2 a/5 a) MNR (2 a/5 a)	48%/38% 32%/31% 40%/44%	Millors resultats amb ciclofosfamida post-TPH.
135	Andersen <i>et al.</i> , 2019	Multicèntric EBMT (Registre)	Retrospectiu	432 RIC (346)/NMA (86)	Alo-TPH (RIC/NMA)	OS (5 a) SLP CIR MNR	46%/ 52% 38%/43% 28%/25% 35%/32%	Resultats similars amb condicionament RIC que NMA.

Annex 1. SEGUIMENTS

ICO SEGUIMENT DELS PACIENTS AMB LEUCÈMIA LIMFÀTICA CRÒNICA EN TRACTAMENT

Vàlid mentre el pacient no presenti progressió de la malaltia

Mes	Perfil bàsic bioquímic. Hematologia**	LDH sèrum, urat sèrum, beta2 microglobulina sèrum, proteïnes, proteïnograma, test de Coombs	TC tòrax i abdomen*
3	x		
6	x	x	
9	x		x
12	x	x	
16	x	x	
20	x		
24	x	x	
30	x	x	
36	x		
42	x	x	
48	x		
54	x	x	
60	x		

* Només en casos amb grans masses adenopàtiques. Abans d'iniciar un tractament amb risc de produir SLT, practiqueu una TC per a valoració. Davant la sospita d'una SR s'aconsella portar a terme un estudi amb PET/TC. Aquest estudi, a més, pot ser útil per determinar la zona que s'ha de biopsiar (la lesió amb més activitat glicídica) per obtenir el diagnòstic de la transformació.

** Valoreu la determinació d'immunoglobulines inicial i, en el cas de pacients amb infeccions recurrents, feu-ne el seguiment. Al començament del tractament convé disposar de serologies de VHB i VHC.

Seguiments requerits pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Mes	ECOG	Alteracions genètiques (del 17 p, mut TP53)	Estadi Binet/Rai	Tractaments previs practicats i nombre	Anamnesi i exploració física	Resposta	Motiu de discontinuïtat (si escau)	TC
Ibrutinib en 1a línia								
Inici	x	x	x					
Cada 3 mesos i al final	x					x	x	
Ibrutinib en recaiguda*								
Inici	x	x	x	x				
Cada 3 mesos i al final	x					x	x	
Inici**	x		x	x (només nombre)	x			
Cada 3 mesos i al final	x				x	x (iWLLC)	x	x
Inici	x	x	x	x				
Cada 3 mesos i al final	x					x	x	

*També es requereix si el pacient és candidat a rebre fludarabina.

**També es requereix. Descarteu transformació prolimfocítica o síndrome de Richter. Avalueu la necessitat de tractament (IiCLL, 2008). Registre d'efectes adversos, Prova d'imatge amb TC al final del tractament o abans segons criteri clínic.

Annex 2. Esquemes de tractament recomanats

Fàrmacs i dosificació	Freqüència
RFC. Cicle 1 RITUXIMAB 375 mg/m ² /dia IV dia 1 FLUDARABINA 25 mg/m ² /dia IV 30 min, dies 1-3 CICLOFOSFAMIDA 250 mg/m ² /dia IV, dies 1-3	Cada 28 dies
RFC. Cicle 2-6 RITUXIMAB 500 mg/m ² /dia IV dia 1 FLUDARABINA 25 mg/m ² /dia IV 30 min, dies 1-3 CICLOFOSFAMIDA 250 mg/m ² /dia IV, dies 1-3	Cada 28 dies
BENDAMUSTINA. Cicles 1-6 BENDAMUSTINA 100 mg/m ² /dia IV, dies 1 i 2	Cada 28 dies x 6 cicles
RITUXIMAB 375 mg/m ² /dia IV dia 1, cicle 1 RITUXIMAB 500 mg/m ² /dia IV dia 1, cicles 2-6 BENDAMUSTINA. Cicles 1-6 BENDAMUSTINA 90 mg/m ² /dia IV, dies 1 i 2	Cada 28 dies x 6 cicles
CLORAMBUCIL SETMANAL CLORAMBUCIL 10 mg/m ² /dia x 7 dies	Cada 28 dies
CLORAMBUCIL INTERMITENT CLORAMBUCIL 0,4-0,8 mg/kg/dia DU	Cada 15 o 30 dies
CLORAMBUCIL CONTINU: CLORAMBUCIL 4-8 mg/dia OR (0,1 mg/kg/dia)	Cada 3-6 setmanes
CLORAMBUCIL PDN CLORAMBUCIL 10-12 mg/m ² /dia x 7 dies PREDNISONA 50 mg/dia OR dies 1-4	Cada 28 dies
IBRUTINIB 420 mg/dia	Cada 28 dies
OB. Cicle 1: 1.000 mg dies 1, 8 i 15 (el primer dia és convenient l'administració en dues dosis, 2 dies consecutius (100 + 900)) Cicle 2-6: 1.000 mg dia 1 CLB. Cicles 1-6: 0,5 mg/kg dies 1 i 15	Cicles de 28 dies
Venetoclax*	

Ateses les precaucions particulars que cal observar, consulteu els farmacèutics del Servei de Farmàcia abans d'iniciar el tractament amb qualsevol de les noves teràpies (incloent-hi ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax...) a fi de preveure possibles interaccions farmacològiques. En cas que necessiteu reajustar la medicació de base del pacient, consulteu-ho a l'especialista pertinent (per exemple, el cardiòleg) per optimitzar el tractament i fer un seguiment dels possibles efectes secundaris de les noves teràpies.

*Venetoclax es presenta en comprimits de 10 mg, 50 mg i 100 mg. La dosi inicial és de 20 mg un cop al dia durant 7 dies. La dosi s'ha d'augmentar de manera gradual durant un període de 5 setmanes, fins a assolir la dosi diària recomanada de 400 mg, per reduir progressivament la massa tumoral i disminuir el risc de síndrome de lisi tumoral (SLT) .

S'ha d'estimar el risc del pacient abans de l'inici de la teràpia. El tractament ha de continuar fins a la progressió de la malaltia o fins que el pacient no el toleri. Es desconeix, per tant, la durada òptima del tractament i no es disposa de recomanacions de discontinuïtat en pacients que arribin a una remissió completa amb EMR negativa.¹⁴⁶

Taula 4. Esquema d'ajust de dosi a l'inici del tractament amb venetoclax

Setmana	Dosi diària de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 i posteriors	400 mg

El risc d'SLT augmenta amb la massa tumoral i la disfunció renal, per la qual cosa abans d'iniciar l'administració de venetoclax s'ha d'avaluar la massa tumoral i practicar una anàlisi bioquímica de sang (potassi, àcid úric, fòsfor, calci i creatinina) prèvia a cada augment de dosi i durant la fase d'ajust a fi de corregir les anomalies preexistents. Els agents hipouricèmics (al·lopurinol o rasburicasa) es comencen a administrar de dos a tres dies abans de venetoclax. El pacient ha d'estar molt ben hidratat. Es recomana que begui entre 1,5 i 2 l d'aigua al dia, 2 dies abans i durant la fase d'ajust de la dosi. Valoreu la hidratació endovenosa en pacients en què no es pugui assegurar una adequada hidratació per via oral. Venetoclax no s'ha estudiat en pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina < 30 ml/min i pacients en diàlisi).

Els pacients de baix risc (és a dir, amb tots els ganglis limfàtics < 5 cm i recompte absolut de limfòcits [RAL] < 25 x 10⁹/l) es poden tractar de forma ambulatoria amb hidratació oral (1,5 a 2 litres), al·lopurinol i estudis de laboratori freqüents (predosi, 6 a 8 hores i 24 hores).

Els pacients de risc mitjà (és a dir, amb algun gangli limfàtic de 5 cm a < 10 cm o RAL ≥ 25 x 10⁹/l) es poden tractar de forma ambulatoria o ingressats segons les comorbiditats que presentin. Valoreu l'hospitalització dels pacients amb un aclarament de creatinina < 60 ml/min per a un millor control i hidratació intravenosa. L'al·lopurinol s'utilitza com a agent hipouricèmic.

Els pacients d'alt risc, és a dir, amb algun gangli limfàtic ≥ 10 cm o algun gangli limfàtic ≥ 5 cm i RAL ≥ 25 x 10⁹/l, s'han hospitalitzar durant dos o tres dies (primeres dosis als 20 mg i 50 mg), cosa que permet portar a terme estudis de laboratori més freqüents (predosi, 4, 8, 12 i 24 hores) i l'administració de fluids tant orals (1,5 a 2 litres) com intravenosos (150 a 200 ml/h segons tolerància). Tot i que la majoria de pacients reben al·lopurinol com a agent hipouricèmic, és preferible administrar rasburicasa si l'àcid úric està elevat inicialment.

Els desequilibris electrolítics s'han de corregir immediatament. La dosi següent de venetoclax no s'ha d'administrar fins que s'hagin valorat els resultats de l'anàlisi bioquímica de la sang al cap de 24 hores. S'ha de practicar la mateixa anàlisi bioquímica de la sang a l'inici de la dosi de 50 mg i en els següents increments de dosi en el cas de pacients que continuen amb risc d'SLT.

Annex 3. INFECCIONS

Les infeccions són la causa d'aproximadament el 50% de les morts de pacients amb LLC, per la qual cosa cal practicar una bona profilaxi antibiòtica¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ (no es recomana la profilaxi amb antibiòtics a dosis baixes).

La predisposició a patir infeccions es deu en part als tractaments utilitzats, que són especialment immunodepressors, però també a característiques intrínseques de la malaltia:

- Hipogammaglobulinèmia.
- Alteració funcional dels limfòcits T i *natural killer* (NK).
- Neutropènia i/o alteració funcional dels neutròfils.
- Dèficits en l'activitat del complement.
- Alteracions funcionals dels monòcits.
- Defectes en la immunitat de les barreres mucoses.

Hi ha diversos factors que s'han associat a un interval curt de malaltia fins a la primera infecció i a un augment de mortalitat relacionada amb la infecció, entre els quals trobem la presència de regió V_H de les immunoglobulines no mutada i les alteracions de P53 i CD38 +.¹⁴⁷ Tanmateix, el risc d'infecció és més elevat en els pacients amb malaltia més avançada que en els que no han requerit tractament. L'espectre de les infeccions també varia en funció del tractament utilitzat.¹⁴⁹

Les guies IDSA-ASCO recomanen la profilaxi amb cotrimoxazole en pacients que reben esquemes de quimioteràpia que s'associen a un augment del 3,5% del risc de contreure una pneumònia per *Pneumocystis jirovecii*.¹⁵⁰ És recomanable valorar així mateix la profilaxi en la malaltia recurrent o refractària.

Tractament convencional amb esquemes que inclouen agents alquilants: infeccions bacterianes (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*, entre d'altres). El focus de les infeccions sol ser respiratori. La profilaxi contra la pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* és obligada (EMA), com també el seguiment mensual de la reactivació de CMV.

Tractament amb anàlegs de les purines (p. ex., fludarabina). Aquests fàrmacs han alterat l'espectre de les infeccions afegint a les típiques infeccions bacterianes infeccions oportunistes (*Listeria*, micobacteris, *Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, toxoplasma i virus de la família herpes [citomegalovirus, varicel·la zòster, herpes simple]). L'ús simultani de glucocorticoïdes, l'absència de resposta i el nombre elevat de tractaments previs augmenten molt el risc d'infeccions oportunistes.

Tractament amb teràpies dirigides. Ibrutinib augmenta el risc d'infecció grau ≥ 3 al voltant del 10% en primera línia. En malaltia recurrent, el percentatge puja considerablement fins al 60%. No obstant això,

quan la malaltia millora i també, per tant, la immunitat humoral, el risc d'infeccions disminueix. S'han reportat casos d'infecció per *Pneumocystis jirovecii* associats a ibrutinib en monoteràpia. L'associació d'ibrutinib amb quimioteràpia intensiva s'ha associat a un alta càrrega d'aspergilosi invasiva. Pel que fa a idelalisib, el seu ús s'ha associat a esdeveniments adversos autoimmunes significatius, incloent-hi pneumonitis, hepatitis i colitis. Aquests quadres sovint es presenten de manera no diferenciada, per la qual cosa requereixen una gestió inicial amb antimicrobians d'ampli espectre i investigació de possibles patògens. La combinació d'idelalisib amb quimioimmunoteràpia augmenta el risc d'infecció (s'han reportat xifres d'aproximadament el 14-20%) i és comparable a rituximab en monoteràpia. Després de la revisió normativa dels medicaments europeus, l'Agència Europea recomana profilaxi per a la pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* i seguiment mensual de la reactivació de CMV.¹⁵¹ En darrer lloc, venetoclax s'associa a neutropènia grau 3 o superior en el 40-50% dels pacients. La combinació de rituximab amb venetoclax augmenta considerablement el risc d'infeccions.¹⁵² S'ha de tenir present la possibilitat d'utilitzar factors de creixement hematopoètic com a profilaxi secundària de les infeccions.

Les immunoglobulines han demostrat reduir la incidència d'infeccions bacterianes greus, però no de les fúngiques ni víriques.¹⁵³⁻¹⁵⁵

Es recomana valorar individualment la reposició amb immunoglobulines com a tractament profilàctic d'infeccions bacterianes en pacients amb infeccions greus o recurrents de tipus bacterià i que no responen al tractament antimicrobià (≥ 1 infecció greu en els darrers 12 mesos o ≥ 2 en els darrers 6 mesos que requereixin hospitalització i administració d'antibiòtic IV o prolongada),^{156,157} especialment en pacients amb hipogammaglobulinèmia secundària i nivell sèric d'IgG < 4 g/l (excloent-ne paraproteïna).

La dosi inicial recomanada és de 0,4 g/kg cada 3-4 setmanes durant 1 any, si bé es pot augmentar en cas d'infeccions greus (0,6 g/kg) o reduir si el pacient es manté lliure d'episodis d'infecció (0,2 g/kg). El tractament amb immunoglobulines no s'ha de mantenir si no hi ha benefici clínic. Si després d'un any de tractament els nivells d'IgA i IgM es normalitzen, es pot intentar suspendre el tractament amb immunoglobulines.¹⁵⁷

Annex 4. SÍNDROME DE LISI TUMORAL

La síndrome de lisi tumoral (SLT) és una alteració metabòlica causada per la destrucció d'un gran nombre de cèl·lules neoplàsiques de proliferació ràpida. Es caracteritza per hiperuricèmia, hiperpotassèmia, hiperfosfatèmia i hipocalcèmia. També es pot desenvolupar acidosi i amb freqüència es presenta insuficiència renal aguda.

El pacient pot presentar hiperuricèmia en el moment de la QT. L'augment dels nivells sèrics d'àcid úric provinents dels àcids nucleics causa un ambient local àcid que pot determinar la precipitació d'àcid úric a la medul·la i als túbuls col·lectors del ronyó i provocar insuficiència renal (IR). L'acidosi làctica i la deshidratació poden contribuir així mateix a la precipitació d'àcid úric en els túbuls renals. La troballa de cristalls d'àcid úric a l'orina és una forta evidència de nefropatia per àcid úric. Cal monitorar la funció renal i els valors d'àcid úric per tal de prevenir-la en els pacients que reben tractament amb fludarabina i/o anticossos monoclonals.

L'alliberament del fosfat intracel·lular procedent de la lisi tumoral pot causar hiperfosfatèmia i una depressió recíproca del calci sèric que provoca irritabilitat neuromuscular i tetània. La deposició de fosfat de calci en el ronyó i la hiperfosfatèmia també poden causar insuficiència renal. D'altra banda, el potassi és el catió intracel·lular principal i la destrucció massiva de les cèl·lules malignes pot donar lloc a hiperpotassèmia. Aquesta, en pacients amb insuficiència renal, pot produir ràpidament arrítmies ventriculars i mort sobtada.

El reconeixement i la prevenció dels riscos són els passos més importants en el maneig d'aquesta síndrome. Actualment hi ha desacord pel que fa al risc d'SLT dels pacients amb LLC i la prevenció amb agents hipouricèmics, a banda de la hidratació dels pacients. Possiblement, el tractament ha de ser individualitzat i basat en el recompte de leucòcits circulants, l'estat de la medul·la la òssia i la funció renal.

L'enfocament preventiu estàndard consta de l'administració d'al·lopurinol, l'alcalinització urinària i la hidratació agressiva. En alguns casos concrets, en pacients d'alt risc per a la profilaxi de la síndrome de lisi tumoral, amb nivells elevats d'urats, leucocitosi elevada i/o grans volums tumorals i alteracions de la funció renal, es pot considerar excepcionalment l'ús de rasburicasa. Aquest fàrmac actua de forma ràpida disminuint els nivells d'àcid úric en qüestió d'hores, però pot causar reaccions d'hipersensibilitat com ara broncoespasme, hipòxia i hipotensió. L'ús de rasburicasa està contraindicat en pacients amb deficiència de glucosa-6-fosfat perquè són incapaços de descompondre el peròxid d'hidrogen, un producte final de la reacció d'urat oxidasa. Tot i la profilaxi agressiva, poden aparèixer síndrome de lisi tumoral i/o oligúria o anúria i IR. També s'ha de prevenir l'empitjorament de la hipocalcèmia simptomàtica deguda a la inducció d'alcalosi durant la infusió de bicarbonat. L'administració de bicarbonat de sodi també pot conduir a la precipitació de fosfat de calci urinari, que és menys soluble en el pH alcalí. Els casos greus poden requerir l'ús de tècniques de depuració extracorpòria.

PROPOSTA D'INDICADORS PER AVALUAR EL SEGUIMENT DELS RESULTATS

A partir de la data inicial d'aplicació de la ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del la leucèmia limfàtica crònica s'estableixen els indicadors de qualitat citats a continuació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment dels indicadors esmentats fossin duts a terme pels mateixos membres responsables de l'elaboració de la present ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, Comitè d'Avaluació extern, etc.).

Indicadors de procés. Valoració dels procediments diagnòstics i d'estadiatge en els pacients amb LLC a través dels indicadors següents:

- Registre de les dades següents, essencials en el moment d'iniciar el tractament:
 - Demogràfiques: edat, sexe.
 - Diagnòstiques.
 - D'estadiatge i pronòstiques.

Estàndard: presència de les dades citades en $\geq 90\%$ dels pacients.
- Nombre i percentatge de pacients tractats segons les recomanacions de la ICO-ICSPraxi. Aquesta avaluació hauria de ser duta a terme per un Comitè d'Avaluació extern, independent dels membres responsables del tractament i del seguiment d'aquests pacients, com també dels membres implicats en l'elaboració i aprovació d'aquesta guia.

Indicadors de resultat. Valoració dels resultats clínics en els pacients diagnosticats d'LLC i tractats a l'Institut Català d'Oncologia segons les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi a partir d'aquests paràmetres:

- Taxa de remissions completes, parcials, parcials amb limfocitosi i resposta global.
- Percentatge de pacients amb malaltia refractària.
- Supervivència lliure de tractament, supervivència lliure de progressió i supervivència global.

Estàndard: $\geq 80\%$ 1r any, augmentant 5% cada any fins a assolir el 95% el 3r any de la implantació (excloent-ne els inclosos en assaigs clínics).

Es proposa una revisió anual dels resultats clínics i de complementació i seguiment de la ICO-ICSPraxi en la qual estiguin implicats, entre d'altres, els encarregats d'elaborar-la. Aquesta revisió ha de permetre detectar el grau d'adaptació dels diferents hospitals de l'ICO a la guia, identificar possibles errors tant en les directrius i recomanacions establertes a la guia com en l'aplicació en els diferents hospitals, i establir les adaptacions oportunes en cada cas. Així mateix, es revisarà la idoneïtat dels indicadors de qualitat proposats per a una possible correcció (reducció, ampliació o substitució d'aquests).

Finalment, es considera que caldrà dur a terme una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi amb una periodicitat de dos anys, o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària, per part dels responsables d'elaborar-la, en la qual caldrà aplicar els mateixos criteris utilitzats per crear-la.

PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA

Professionals de l'ICO i del ICS i hematòlegs clínics, tant dels centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

DATA D'EDICIÓ O DE L'ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ

Primera edició: novembre de 2012.

Segona edició: Data revisió interna maig de 2020.

 Data revisió externa juny de 2020.

 Data edició octubre de 2020.

PREVISIÓ SOBRE ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta guia, segons els criteris emprats en el moment de l'elaboració, cada dos anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària.

Bibliografia

1. Dighiero G, Hamblin T. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2008 Mar 22 [cited 2019 Oct 8];371(9617):1017–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358929>
2. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics [Internet]. [cited 2019 Oct 8]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(August):vi50–4.
4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768–78.
5. PLA DIRECTOR D'ONCOLOGIA 2017-2019 [Internet]. [cited 2019 Oct 10]. Available from: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cancer/Documentacio/pd_oncologia_2017_2019.pdf
6. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Oct 4];49(1):49–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203011>
7. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Mar 20 [cited 2020 Feb 10];370(12):1101–10. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1313984>
8. 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* [Internet]. 2000 Dec 14 [cited 2019 Oct 8];343(24):1750–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114313>
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2019 Oct 8];111(12):5446–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216293>
10. Guidelines I of M (US) C on S for DTCP, Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* [Internet]. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press (US); 2011 [cited 2018 May 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24983061>
11. Rawson et al. *Cytometry Part B*. 2018. 94B:121-28.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H TJ. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised Fourth Edition. 4th ed. IARC, editor. 2017. 586 p.

13. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood* [Internet]. 2016 Oct 27 [cited 2019 Oct 8];128(17):2109–2109. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2016-08-737650>
14. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Oct 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma>
15. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* [Internet]. 1981 Jul 1 [cited 2019 Oct 8];48(1):198–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237385>
16. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: Definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205–16.
17. Dewald GW, Brockman SR, Paternoster SF, Bone ND, O'Fallon JR, Allmer C, et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence *in situ* hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2019 Oct 8];121(2):287–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2003.04265.x>
18. Döhner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* [Internet]. 1995 Mar 15 [cited 2019 Oct 8];85(6):1580–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888675>
19. Badoux XC, Keating MJ, Wierda WG. What is the Best Frontline Therapy for Patients with CLL and 17p Deletion? *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2011 Mar 14 [cited 2019 Oct 8];6(1):36–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21153774>
20. Oliveira AC, de la Banda E, Domingo-Domenech E, Encuentra M, Mercadal S, Domingo A, et al. Prospective study of clinical and biological prognostic factors at diagnosis in patients with early stage B-cell chronic lymphocytic leukemia. 2011 Mar 16 [cited 2019 Oct 8];52(3):429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323523>
21. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Oct 2 [cited 2019 Oct 4];376(9747):1164–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888994>
22. Schwarz J, Mikulenková D, Cermáková M, Polanská V, Michalová K, Marinov I, et al. Prognostic relevance of the FAB morphological criteria in chronic lymphocytic leukemia: correlations with IgVH gene mutational status and other prognostic markers. *Neoplasma* [Internet]. 2006 [cited 2019 Oct 8];53(3):219–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16652191>
23. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, et al. Serum β_2 -

- Microglobulin and Serum Thymidine Kinase are Independent Predictors of Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia and Immunocytoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 1996 Jan [cited 2019 Oct 8];22(5-6):439-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8882957>
24. Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R, et al. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* [Internet]. 1984 Sep [cited 2019 Oct 8];64(3):642-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6466871>
 25. Domingo-Domènech E, Domingo-Clarós A, González-Barca E, Beneitez D, Alonso E, Romagosa V, et al. CD38 expression in B-chronic lymphocytic leukemia: association with clinical presentation and outcome in 155 patients. *Haematologica* [Internet]. 2002 Oct [cited 2019 Oct 8];87(10):1021-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368155>
 26. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 Expression as a Surrogate for Immunoglobulin-Variable-Region Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2019 Oct 8];348(18):1764-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724482>
 27. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840-7.
 28. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. 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* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2019 Dec 20];99(3):1023-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807008>
 29. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 1975 Aug [cited 2019 Oct 8];46(2):219-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1139039>
 30. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2010 Dec 4 [cited 2019 Oct 8];2010(1):481-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239840>
 31. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia - Update on methodological approaches and results interpretation [Internet]. Vol. 32, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2020 Jul 6]. p. 1070-80. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-017-0007-7>
 32. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2019 Oct 3];131(25):2745-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29540348>
 33. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012

- Aug 10 [cited 2019 Oct 8];30(23):2820–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778323>
34. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. [cited 2019 Oct 3]; Available from: www.bloodjournal.org
 35. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Oct 4];162(6):774–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12458>
 36. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Oct 4];142(2):202–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492108>
 37. Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Leis JF, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to *de novo* Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Oct 4];90(4):334–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581025>
 38. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* [Internet]. 2011 Mar 24 [cited 2019 Oct 4];117(12):3391–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266718>
 39. Tsimberidou A-M, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. 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* [Internet]. 2006 May 20 [cited 2019 Oct 4];24(15):2343–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710033>
 40. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, Call TG, Leis JF, Kenderian SS, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: Experience of 204 patients from a single center. *Haematologica* [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2019 Oct 4];haematol.2019.224121. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31197071>
 41. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, Dürig J, Bergmann M, Goebeler M-E, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Oct 4];89(12):E239–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196783>
 42. Dabaja BS, O'brien SM, Kantarjian HM, Cortes JE, Thomas DA, Albitar M, et al. Fractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Liposomal Daunorubicin (Daunoxome), and Dexamethasone (HyperCVXD) Regimen in Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Oct 4];42(3):329–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11699397>
 43. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, et al.

- Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2019 Oct 4];97(7):1711–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655528>
44. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, Kurzrock R, O'Brien S, Wen S, et al. Phase I-II Study of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Combination Therapy in Patients With Richter's Syndrome or Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jan 10 [cited 2019 Oct 4];26(2):196–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182662>
 45. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, Plunkett W, O'Brien S, Kipps TJ, et al. Phase I-II Clinical Trial of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Therapy in Aggressive Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Richter Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Oct 4];13(5):568–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810245>
 46. Durot E, Michallet A-S, Leprêtre S, Le Q-H, Leblond V, Delmer A. Platinum and high-dose cytarabine-based regimens are efficient in ultra high/high-risk chronic lymphocytic leukemia and Richter's syndrome: results of a French retrospective multicenter study. *Eur J Haematol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Oct 4];95(2):160–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359318>
 47. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Transformed Chronic Lymphocytic Leukemia (Richter's Syndrome): A Retrospective Analysis From the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2019 Oct 4];30(18):2211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547610>
 48. Kharfane-Dabaj MA, Kumar A, Stingo FE, Khimani F, Hussaini M, Ayala E, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Richter Syndrome: A Single-Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Oct 4];18(1):e35–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265017309941>
 49. Davis RS, Fletcher CD, Hill B, Kahl BS, Kamdar M, Kaplan LD, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma NCCN Guidelines . 2019.
 50. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: Prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010;116(23):4771–6.
 51. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990–7.
 52. Visco C, Cortelezzi A, Moretta F, Falisi E, Maura F, Finotto S, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia at disease presentation in the modern treatment era: Is stage C

- always stage C? *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1261–5.
53. Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1885–9.
 54. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood [Internet]*. 2016 Jan 14 [cited 2019 Oct 4];127(2):208–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486789>
 55. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia [Internet]*. 2016 Feb 7 [cited 2019 Oct 4];30(2):346–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442611>
 56. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997–1007.
 57. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet [Internet]*. 2015;385(9980):1873–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60027-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60027-7)
 58. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, Gill D, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J [Internet]*. 2017 [cited 2019 Oct 4];7(2):e524. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28157216>
 59. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: A systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752–61.
 60. Maura F, Visco C, Falisi E, Reda G, Fabris S, Agnelli L, et al. B-cell receptor configuration and adverse cytogenetics are associated with autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2013;88(1):32–6.
 61. Sallah S, Wan JY, Hanrahan LR. Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Clin Cancer Res*. 2001;7(4):791–4.
 62. Zent CS, Ding W, Reinalda MS, Schwager SM, Hoyer JD, Bowen DA, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1261–8.
 63. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol [Internet]*. 2005 Jun 20 [cited 2019 Oct 4];23(18):4079–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767648>
 64. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2016 Jul [cited 2019

- Oct 4];17(7):928–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216274>
65. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Sep 10 [cited 2019 Oct 4];30(26):3209–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869884>
 66. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37.
 67. Shanafelt T, Wang XV NE et al. Ibrutinib and rituximab improves progression free and overall survival relative to FCR in younger patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). In: ASH. 2019.
 68. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28.
 69. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 10];133(10):1011–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30530801>
 70. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. 2002 [cited 2019 Oct 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389470>
 71. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study. *Haematologica*. 2018;103(4):698–706.
 72. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Sep 10 [cited 2019 Oct 4];27(26):4378–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652068>
 73. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jul 1];19(1):65–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/>
 74. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica* [Internet]. 2018 May [cited 2019 Oct 4];103(5):874–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29419429>
 75. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4079–88.
 76. Montillo M, Tedeschi A, Miqueleiz S, Veronese S, Cairoli R, Intropido L, et al. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients

- with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 May 20 [cited 2019 Dec 20];24(15):2337–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618945>
77. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet J-L, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2019 Dec 20];99(10):3554–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986207>
 78. Karlsson C, Norin S, Kimby E, Sander B, Porwit MacDonald A, Nilsson B, et al. Alemtuzumab as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia: Long-term follow-up of clinical effects, infectious complications and risk of Richter transformation [15]. Vol. 20, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2006. p. 2204–7.
 79. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2019 Oct 22];103(9):3278–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726385>
 80. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jul 4 [cited 2019 Oct 8];369(1):32–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782158>
 81. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Oct 8];17(10):1409–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637985>
 82. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Oct 8];16(2):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555420>
 83. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 30 [cited 2019 Oct 8];380(22):2095–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141631>
 84. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2019 Oct 8];380(23):2225–36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1815281>
 85. CatSalut. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'ibrutinib per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica.
 86. Obinutuzumab CAMH [Internet]. [cited 2019 Dec 20]. Available from: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/obinutuzumab/Dictamen-PHMHDA-obinutuzumab.pdf
 87. idelalisib (rituximab) CAMH.
 88. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines

- for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Vol. 111, Blood. 2008. p. 5446–56.
89. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2020 Feb 10];114(16):3382–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605849>
 90. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2020 Feb 10];107(3):885–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219797>
 91. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, Hyman W, Richards DA, Robbins GJ, et al. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Invest New Drugs [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Feb 10];30(3):1232–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21922186>
 92. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol [Internet]. 2007 Dec 10 [cited 2020 Feb 10];25(35):5616–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984186>
 93. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133(10):1011–9.
 94. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Jun 30];20(1):43–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518307885>
 95. Lazarian G, Tausch E, Eclache V, Sebaa A, Bianchi V, Letestu R, et al. TP53 mutations are early events in chronic lymphocytic leukemia disease progression and precede evolution to complex karyotypes. Int J Cancer. 2016;139(8):1759–63.
 96. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, Wierda W, Ferrajoli A, Wang X, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). Blood. 2014;124(20):3059–64.
 97. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371(3):213–23.
 98. John M. Pagel, MD, PhD1*, Jennifer R. Brown, MD, PhD2, Peter Hillmen M et al. Updated Efficacy Including Genetic Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib vs. Ofatumumab in Previously- Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. In: Presented at the XVI International Workshop on Chronic

- Lymphocytic Leukaemia, Sydney, Australia,. 2015.
99. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Jul 1];94(12):1353–63. Available from: [/pmc/articles/PMC6899718/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811118/)
 100. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(2):200–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9)
 101. A.W. R, J.F. S, B. E, S. S, M.Y. C, M.S. D, et al. Pooled multi-trial analysis of venetoclax efficacy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2016;128(22). Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111111](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111111)
 102. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];36(19):1973–80. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29715056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715056)
 103. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];131(15):1704–11. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305552)
 104. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):65–75.
 105. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20.
 106. Bühler A, Wendtner CM, Kipps TJ, Rassenti L, Fraser GAM, Michallet AS, et al. Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial. *Blood Cancer J*. 2016;6(February):15–8.
 107. Chanan-Khan A, Egyed M, Robak T, Martinelli De Oliveira FA, Echeveste MA, Dolan S, et al. Randomized phase 3 study of lenalidomide versus chlorambucil as first-line therapy for older patients with chronic lymphocytic leukemia (the ORIGIN trial). *Leukemia*. 2017;31(5):1240–3.
 108. Michallet AS, Campidelli A, Lequeu H, Dilhuydy MS, Tournilhac O, Fornecker LM, et al. Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. *Am J Hematol*. 2017;92(6):E105–7.
 109. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients

- treated with sequential kinase inhibitor therapy: A real world experience. *Blood*. 2016;128(18):2199–205.
110. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2165–70.
111. Rossier C, Schick U, Miralbell R, Mirimanoff RO, Weber DC, Ozsahin M. Low-dose radiotherapy in indolent lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):1–6.
112. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, Busch R, Balleisen L, Kilp J, et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):205–205.
113. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1756–65.
114. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Jun 20 [cited 2020 Feb 10];23(18):4070–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767647>
115. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, Griskevicius L, Stilgenbauer S, Mayer J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2011 Jun 16 [cited 2020 Feb 10];117(24):6450–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498674>
116. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1353–63.
117. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Oct 22];18(2):230–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089635>
118. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the Murano phase III study. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):269–77.
119. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):311–22.
120. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, Wotherspoon AC, Dearden C, Catovsky D. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica* [Internet]. 2005 Oct [cited 2019 Oct 22];90(10):1435–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219582>
121. Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia

- patients with p53 defects. *Leukemia* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Oct 22];20(8):1441–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738694>
122. Stilgenbauer S, Döhner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Aug 8 [cited 2019 Oct 22];347(6):452–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167696>
123. Bass AJ, Thorsson VV, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2014 Jul 23 [cited 2018 Aug 31];513(7517):202–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079317>
124. FDA approves venetoclax for CLL or SLL, with or without 17 p deletion, after one prior therapy | FDA [Internet]. [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-venetoclax-ctl-or-sll-or-without-17-p-deletion-after-one-prior-therapy>
125. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];132(9):892–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997221>
126. Montserrat E, Gribben JG. Autografting CLL: the game is over! *Blood* [Internet]. 2011 Jun 9 [cited 2019 Oct 22];117(23):6057–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/117/23/6057/22249/Autografting-CLL-the-game-is-over>
127. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, Bartlett-Pandite L, Alyea EP, Fisher DC, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2019 Oct 22];106(13):4389–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131571>
128. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Oct 22];21(1):12–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109028>
129. Delgado J, Milligan DW, Dreger P. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: Ready for prime time? Vol. 114, *Blood*. 2009. p. 2581–8.
130. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood* [Internet]. 2014 Mar 13 [cited 2019 Oct 22];123(11):1647–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421328>
131. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];132(1):31–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752258>
132. van Gelder M, Ziagkos D, de Wreede L, van Biezen A, Dreger P, Gramatzki M, et al. Baseline Characteristics Predicting Very Good Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Young Patients With High Cytogenetic Risk Chronic Lymphocytic Leukemia - A Retrospective Analysis From the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 22];17(10):667-675.e2. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694085>
133. van Gelder M, de Wreede LC, Bornhäuser M, Niederwieser D, Karas M, Anderson NS, et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Oct 22];52(3):372–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941763>
 134. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, Böttcher S, Rossi M, Paschka P, et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood*. 2013;121(16):3284–8.
 135. Andersen NS, Bornhäuser M, Gramatzki M, Dreger P, Vitek A, Karas M, et al. Reduced intensity conditioning regimens including alkylating chemotherapy do not alter survival outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia compared to low-intensity non-myeloablative conditioning. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2019 Nov [cited 2019 Oct 22];145(11):2823–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31468122>
 136. Kim HT, Ahn KW, Hu Z-H, Davids MS, Volpe VO, Antin JH, et al. Prognostic Score and Cytogenetic Risk Classification for Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Center for International Blood and Marrow Transplant Research Report. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2019 Oct 22];25(16):5143–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31253630>
 137. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, Martino R, Itala M, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2019 Oct 22];26(31):5094–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711173>
 138. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* [Internet]. 2010 Oct 7 [cited 2019 Oct 22];116(14):2438–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595516>
 139. Schetelig J, de Wreede LC, Andersen NS, Moreno C, van Gelder M, Vitek A, et al. Centre characteristics and procedure-related factors have an impact on outcomes of allogeneic transplantation for patients with CLL: a retrospective analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 22];178(4):521–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589551>
 140. van Gorkom G, van Gelder M, Eikema D-J, Blok H-J, van Lint MT, Koc Y, et al. Outcomes of haploidentical stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study on behalf of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22];53(3):255–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255169>
 141. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular

- Therapies The EBMT Handbook.
142. Kharfan-Dabaja MA, Pidala J, Kumar A, Terasawa T, Djulbegovic B. Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Oct 22];47(9):1164–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562081>
 143. Herth I, Dietrich S, Benner A, Hegenbart U, Rieger M, Stadtherr P, et al. The impact of allogeneic stem cell transplantation on the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia as defined by the EBMT consensus criteria: a retrospective donor versus no donor comparison. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Oct 22];25(1):200–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356631>
 144. Poon ML, Fox PS, Samuels BI, O'Brien S, Jabbour E, Hsu Y, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult-no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Oct 22];56(3):711–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913509>
 145. Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, Rezvani AR, Linenberger ML, Grim J, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* [Internet]. 2012 Mar 15 [cited 2018 Jun 26];119(11):2657–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234678>
 146. Venetoclax fitxa. [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_en.pdf
 147. Young J-AH. Epidemiology and management of infectious complications of contemporary management of chronic leukemias. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(1):3–10.
 148. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: Pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. Vol. 23, *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2010. p. 145–53.
 149. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia>
 150. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. 2018;
 151. CHMP. CHMP confirms recommendations for use of Zydelig Patients should be monitored for infection and given antibiotics during and after treatment [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 6]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
 152. Teh BW, Tam CS, Handunnetti S, Worth LJ, Slavin MA. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies. Vol. 32, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2018. p. 499–507.
 153. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiatelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against

- infections with low-dose intra-venous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica*. 1996 Mar;81(2):121–6.
154. BOUGHTON BJ, JACKSON N, LIM S, SMITH N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol*. 1995;17(1):75–80.
155. Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol*. 1994;53(2):114–8.
156. Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 16]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/htms/human/qrd/docs/convention.pdf>
157. Criteria for the Clinical Use of Intravenous Immunoglobulin in Australia | National Blood Authority [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.blood.gov.au/ivig-criteria>

ICO L'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals
Granvia de L'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet s/n
08916 Badalona

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallafrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

<http://ico.gencat.cat>

Twitter: @ICOnoticies

www.facebook.com/ICOnoticies

ISBN: 978-84-120208-8-5



Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 3.0 Espanya