

Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular

RESUMEN

La leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC-B) es la neoplasia más frecuente en la población occidental y los pacientes que la padecen cursan con un cuadro clínico muy heterogéneo. Se ha demostrado que en la mayor parte de los diferentes cuadros clínicos manifestados por los pacientes, la evolución clínica se asocia con un grupo de variables personalizadas, particularmente con características biológicas de sus clonas tumorales predominantes, con sus condiciones sistémicas de salud y de respuesta a la enfermedad y la interacción de ambas. Las variables celulares propias de las células de la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B pueden clasificarse en alteraciones celulares en la interacción con las células de su microambiente, anomalías cromosómicas y alteraciones genéticas, epigenéticas y proteómicas. Los principales parámetros del paciente que participan en el curso de la enfermedad son la respuesta inmunológica contra la enfermedad, la tolerabilidad y la respuesta a la toxicidad provocada por el tratamiento. La selección racional del esquema terapéutico en un paciente particular con leucemia linfocítica crónica de linfocitos B implica registrar los principales parámetros participantes del paciente, las variables de las células de la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B y el resultado de las interacciones de ambas, como el estadio clínico y el estado activo de la enfermedad. El tratamiento se basa en usar modernos algoritmos terapéuticos aprobados que produzcan mayores respuestas y menores eventos secundarios, y en lograr la remisión clínica completa con la erradicación de la enfermedad mínima residual. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica de linfocitos B resistente deben ser canalizados a ensayos clínicos específicos, en los que el agente terapéutico se dirija al biomarcador fisiopatológico específico que las clonas tumorales expresan en la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica B, modelo de medicina personalizada, parámetros clínicos y moleculares.

B-cell chronic lymphocytic leukemia: A personalized view of the clinical and molecular aspects

ABSTRACT

B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) is the most common leukemia in western countries, and B-CLL patients show a heterogeneous

Víctor Manuel Valdespino-Gómez

Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México, DF.

Recibido: 21 de mayo 2014

Aceptado: 30 de julio 2014

Correspondencia: Dr. Víctor Manuel Valdespino
vvaldespinog@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Valdespino-Gómez VM. Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular. Rev Hematol Mex 2014;15:103-121.

clinical presentation and course. It has been demonstrated that specific clinical course of B-CLL patients is associated to personalized variables related to the biological characteristics of their predominant neoplastic clones and with patients fitness as well as their global response against the disease. The great viability in the clinical course of B-CLL patients has motivated scientific efforts to search new prognostic markers, diagnostic parameters, and treatment options. The cellular variables of the B-CLL cells can be classified in microenvironmental-interaction cell alterations, chromosomal abnormalities and genetic, epigenetic and proteomic alterations. The main patient's parameters participating in the clinical course of the disease as immunological response, the tolerability and the response to the treatment toxicity, which are related to the patient's physical fitness, age, performance status, organ function, as well as the comorbidities and life expectancy; these parameters are used to predict the clinical evolution of the disease, and to choose the treatment strategy. The rational selection of the therapeutic regimen of a B-CLL particular patient implies to register the main patient's parameter participating, the cellular variables of the B-CLL cells and the interactions of which both biological variables affect the real-time clinic state of the patient, such as the clinical and activity status of disease. The treatment will be based to the use modern approved therapeutic algorithms to produce more effective responses with minor risk, obtain a complete clinical response with the minimal residual disease elimination. In conditions of refractory disease, the patient should be directed to a designed clinical trial, where their specific target will affect specific pathological biomarker of tumoral clones of the disease progression.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, personalized medicine model, clinical and molecular parameters.

ANTECEDENTES

La leucemia linfocítica crónica B es una neoplasia mieloproliferativa que se distingue por la expansión progresiva de linfocitos B en la sangre periférica, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo. La leucemia linfocítica crónica B es la leucemia que afecta con más frecuencia a los adultos occidentales; su principal característica es la acumulación de linfocitos B monoclonales que expresan CD5, CD19, CD20 y CD23, mismos que crecen sin control en la médula ósea desplazando a las células sanguíneas normales y frecuentemente infiltran a los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado.¹ La causa de la leucemia linfocítica crónica B sigue siendo

desconocida; sin embargo, diferentes condiciones se han identificado como factores de riesgo de padecerla, entre ellas el antecedente familiar de cáncer y neoplasias hematológicas, de inmunodeficiencias, de exposición al agente naranja, la edad avanzada y algunas alteraciones cromosómicas específicas. El curso clínico de la leucemia linfocítica crónica B es heterogéneo, algunos pacientes prácticamente no tienen síntomas, mientras que otros cursan con síntomas moderados a severos; la leucemia linfocítica crónica B agresiva frecuentemente conduce a la muerte. El curso clínico de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B se asocia principalmente con la aparición de subclonas celulares específicas, generalmente con mayor

agresividad biológica y resistencia al esquema terapéutico administrado.² En los últimos dos decenios se han logrado avances considerables en el esclarecimiento de la biología de la leucemia linfocítica crónica B y en lograr mejores recursos terapéuticos. Se han identificado diferentes variables que participan en la aparición y progresión de la leucemia linfocítica crónica B, variables relacionadas con los factores integrales de salud de los pacientes y variables tisulares y celulares propias de las clonas tumorales. Los principales factores que dependen de las características de los pacientes se relacionan con la tolerabilidad a los tratamientos, como la edad, el estado de salud funcional integral, la existencia o no y grado de comorbilidades y la expectativa de vida. Entre los principales biomarcadores de las clonas celulares de la leucemia linfocítica crónica B en cada paciente se pueden identificar la morfología y perfil inmunofenotípico expresado en la superficie celular, el ritmo y tiempo de duplicación, su origen en el proceso de diferenciación, diferentes ubicaciones tisulares, anomalías cromosómicas y mutaciones adquiridas en el número de copias de regiones específicas y en genes relacionados con la transformación celular, alteraciones secundarias de algunas vías de señalización intracelulares implicadas en los procesos de iniciación y progresión tumoral, etc.

Todo este maremágnum de variables (del estado de salud integral y de las clonas tumorales) en la aparición de la leucemia linfocítica crónica B interaccionan en el paciente y conducen su estado clínico, como la etapa clínica de la enfermedad, el estado activo de la enfermedad y el alivio o progresión de ella postratamiento. Las variables moleculares expresadas en las células de la leucemia linfocítica crónica B pueden usarse como blanco terapéutico en regímenes personalizados de tratamiento. El primer objetivo terapéutico es conseguir la mejor respuesta con la menor toxicidad y la mejor calidad de vida del paciente. El siguiente objetivo es lograr la remisión clínica completa de la enfermedad erra-

dicando en el paciente la enfermedad mínima residual. Así, el análisis diagnóstico, la selección del tratamiento integral, la valoración del efecto terapéutico y la vigilancia en el seguimiento clínico del paciente con leucemia linfocítica crónica B por el especialista oncohematólogo sirven como ejemplo del ejercicio racional de atención moderna clínica integral. El estudio, tratamiento y la vigilancia postratamiento de un paciente particular con leucemia linfocítica crónica B son ejemplo del modelo moderno de atención médica personalizada.³

Aspectos epidemiológicos

La leucemia linfocítica crónica de linfocitos B es la leucemia más común de los adultos occidentales estadounidenses y europeos, representa 25 a 30% en frecuencia, su incidencia ajustada anual en adultos estadounidenses de 65 años es aproximadamente de 13 por cada 100,000, en una proporción de 1.5-2:1 de hombres:mujeres;⁴ la edad media de aparición es de 65 a 72 años y la incidencia aumenta al avanzar la edad, por lo que la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B cursan con diferentes comorbilidades secundarias a enfermedades crónico-degenerativas,⁴ mientras que sólo 10% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B son menores de 55 años. En los países asiáticos esta enfermedad representa 5% de todas las leucemias en adultos y predominan los casos provocados por clonas tumorales de linfocitos T; en los países latinoamericanos la frecuencia es igualmente baja, sobre todo en la población mexicana, la leucemia linfocítica crónica B es el tipo de leucemia menos frecuente.^{5,6} Las diferencias en la incidencia de la leucemia linfocítica crónica B entre ambas poblaciones se deben predominantemente a factores genéticos y epigenéticos. Se estima que anualmente ocurren en Estados Unidos más de 15,000 casos nuevos de leucemia linfocítica crónica B y que este tipo de leucemia se asocia con 4,500 muertes. Debido a que la leucemia linfocítica crónica B afecta

a poblaciones de edad avanzada, se considera que en los próximos años los casos aumentarán debido al incremento de la esperanza de vida poblacional. En pacientes en los que solamente se manifiestan adenopatías u organomegalias por infiltración de linfocitos B monoclonales, en ausencia de linfocitosis en la sangre periférica, la neoplasia se denomina linfoma de linfocitos pequeños,⁷ la fisiopatología de ambas neoplasias es mínimamente diferente.

Diagnóstico

En las últimas tres décadas, el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos organizó tres reuniones de expertos en leucemia linfocítica crónica B (Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica –IWCLL por sus siglas en inglés de *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*) destinadas a la construcción-actualización de las guías de diagnóstico y tratamiento de este padecimiento, sus recomendaciones sirven para la atención clínica estandarizada de estos pacientes y para homologar los diseños y valoración de los ensayos de investigación clínica. Las recomendaciones de la última versión se basan en el uso de nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos y de nuevas opciones de tratamiento.⁸

Las características biológicas y el curso clínico de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B son variables. La mayoría de ellos manifiesta linfocitosis en sangre periférica y un menor grupo tiene, además, adenopatías, hepatosplenomegalia, anemia y trombocitopenia. La leucemia linfocítica crónica B generalmente se diagnostica por la existencia de linfocitosis en un estudio de biometría hemática, aproximadamente la mitad de los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico se sospecha en un estudio rutinario. Para establecer el diagnóstico se requiere observar el frotis sanguíneo y realizar el estudio del inmunofenotipo de los linfocitos circulan-

tes. Los pacientes tienen síntomas como fatiga, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, crecimientos ganglionares y persistencia o infecciones severas. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica B tienen mayor incidencia de infecciones virales y bacterianas relacionadas con alteraciones de la función inmunológica debidas a hipogammaglobulinemia o disfunciones de los linfocitos B y T; muchos pacientes mueren a causa de infecciones o tienen respuestas deficientes al tratamiento de las alteraciones autoinmunitarias. Las infecciones bacterianas severas, como neumonía, son frecuentes en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad. El síndrome anémico puede ser provocado por infiltración tumoral de la médula ósea o por hemólisis autoinmunitaria. En pacientes con leucemia linfocítica crónica B puede producirse una reacción exagerada de la piel al piquete de insectos (síndrome de Well). Por lo general, el crecimiento ganglionar es moderado y su consistencia es media, los ganglios son móviles y no confluentes.⁸

Debido a que la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B padece la enfermedad en la séptima a octava décadas de la vida, frecuentemente cursan con estados de comorbilidad asociados con enfermedades crónico-degenerativas, en condiciones de enfermedad asintomática o de enfermedad agresiva; por ello una fracción significativa de pacientes no requerirá tratamiento contra la leucemia linfocítica crónica B.^{1,8}

Etapificación clínica

La historia natural de la leucemia linfocítica crónica B es variable, con supervivencias globales de 2 a más de 20 años a partir del diagnóstico. El primer procedimiento para identificar el curso de la enfermedad en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B es el uso de sistemas de estadiaje, particularmente el sistema de Rai y

el de Binet.^{9,10} Ambos sistemas son parecidos y coinciden en la identificación de tres etapas clínicas que consideran el volumen-número de compartimientos ganglionares afectados por la enfermedad y el efecto de su infiltración en la función de la médula ósea; la enfermedad se clasifica en etapa inicial, intermedia y avanzada. Sin embargo, se ha demostrado que el curso de la enfermedad no es uniforme en los pacientes incluso en la misma etapa, porque la evolución clínica se asocia con la existencia de biomarcadores pronóstico-predictivos independientemente de la administración específica de regímenes terapéuticos. El segundo gran elemento para identificar el curso de la enfermedad en el paciente con leucemia linfocítica crónica B es determinar si la enfermedad está activa biológicamente afectando la salud sistémica del paciente o valorar si las clonas de la leucemia linfocítica crónica B tienen una tasa elevada de proliferación-supervivencia. El Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) determinó que la enfermedad está activa⁸ cuando hay síntomas relacionados con la enfermedad, pérdida no intencional de más de 10% del peso en seis meses, fatiga importante (calificación en la escala de ECOG de 2 o más), fiebre mayor de 38°C durante más de dos semanas sin evidencia de infección, sudoraciones nocturnas durante más de un mes sin evidencia de infección, progresión por infiltración de médula ósea (anemia y trombocitopenia), esplenomegalia masiva (>6 cm del reborde costal), adenopatías masivas o progresivas (>10 cm de longitud mayor), linfocitosis progresiva con incremento de más de 50% de la cuenta linfocitaria en un periodo de dos meses, duplicación de la cuenta linfocitaria en un tiempo menor a seis meses y anemia o trombocitopenia autoinmunitarias sin respuesta al tratamiento estándar; en estas condiciones el IWCLL recomienda iniciar tratamiento. La cuenta absoluta de linfocitos no debe considerarse indicador de inicio de tratamiento.¹¹

La aplicación de los sistemas de estadiaje clínico de Rai y Binet para clasificar la extensión de la enfermedad en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B es un procedimiento sencillo y barato. El sistema Rai divide a los pacientes con leucemia linfocítica crónica B en pacientes en riesgo bajo (etapa 0), riesgo intermedio (etapas I y II) y riesgo alto (etapas III y IV).⁹ En la etapa 0, los pacientes sólo tienen linfocitosis, en la etapa I tienen además adenopatías, en la etapa II cursan con hepatosplenomegalia y en las etapas III y IV manifiestan infiltración a la médula ósea que se asocia con citopenias (anemia y trombocitopenia); la supervivencia promedio de las tres etapas en el sistema Rai es de 10, 7 y 2 años, respectivamente. El sistema Binet es muy parecido al sistema Rai y divide a los pacientes en las etapas A, B y C.¹⁰

Para identificar distintos subgrupos de pacientes en los tres propuestos por los sistemas de Rai y Binet, se ha usado, además de los parámetros que valoran la actividad de la enfermedad según el IWCLL, la determinación de indicadores relacionados con diferentes comportamientos biológicos celulares y moleculares de las clonas de la leucemia linfocítica crónica B. Varios de estos últimos indicadores se utilizan actualmente en el estudio clínico rutinario y otros más están en el proceso de validación para su uso clínico. La determinación simultánea de la etapa clínica, de las manifestaciones relacionadas con la actividad de la enfermedad y la de los diferentes biomarcadores celulares y moleculares pronóstico-predictivos a esquemas terapéuticos debe considerarse en la selección de algoritmos y nomogramas de manejo individualizado de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B (Figura 1).¹²

Debido a que los dos sistemas de etapificación de la leucemia linfocítica crónica B tienen limitaciones significativas en predecir la progresión de la enfermedad en los pacientes en etapas

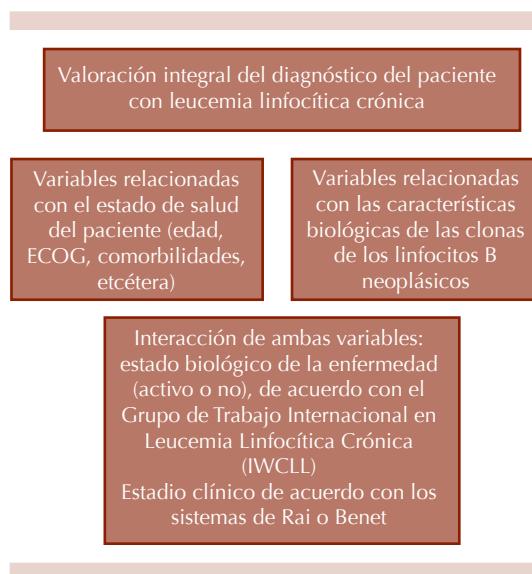


Figura 1. Valoración integral del diagnóstico del paciente con leucemia linfocítica crónica. Las variables relacionadas con el estado de salud del paciente (edad, ECOG, comorbilidades, etc.) pueden ser determinadas por la valoración geriátrica integral propuesta por Balducci y Extermann;¹⁴ las variables relacionadas con las características biológicas de las clonas de los linfocitos B neoplásicos asociadas como factores pronóstico se describen en las referencias 12 y 19.

tempranas e intermedias de la enfermedad, se ha investigado –y actualmente sigue siendo un campo de búsqueda intensa– la identificación de diferentes biomarcadores de apoyo diagnóstico que pueden mejorar la predicción de su curso clínico. Así, algunos determinantes histopatológicos y de estudios de gabinete pueden ayudar a predecir el comportamiento de la leucemia linfocítica crónica B. Por ejemplo, Falchi y colaboradores propusieron recientemente que algunos rasgos histológicos en los ganglios infiltrados por linfocitos de leucemia linfocítica crónica B, junto con concentraciones elevadas de afinidad de la FDG por los ganglios linfáticos en estudios de tomografía por emisión de positrones, corresponden a marcadores de pronóstico en la leucemia linfocítica crónica B. En este estudio, las características histológicas

identificadas en los pacientes con enfermedad agresiva fueron: proporción elevada de linfocitos grandes, confluencia elevada de centros de proliferación e índice elevado de proliferación celular (valorado por la expresión alta de Ki67 detectada por estudio de inmunohistoquímica), mientras que los ganglios linfáticos de pacientes con enfermedad indolente e intermedia fueron bajos comparativamente. En los estudios semi-quantitativos de medición de la tasa metabólica celular con FDG en estudios de tomografía por emisión de positrones, los ganglios con enfermedad agresiva mostraron una tasa estandarizada alta de gasto de FDG con valores de captación estándar máximos ≥ 5 vs < 5 en pacientes con enfermedad indolente e intermedia.¹³

Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedad indolente e intermedia son asintomáticos, el diagnóstico se establece con una biometría hemática rutinaria o se mantienen asintomáticos por un largo periodo, el síntoma reportado más comúnmente es la fatiga. En general, se acepta que los pacientes con leucemia linfocítica crónica B en etapas iniciales (0) o intermedias (I y II) no reciban tratamiento y que sólo deben ser vigilados, a menos que muestren signos o síntomas de activación biológica o progresión de la enfermedad o de modificación en la tasa de proliferación de las clonas de leucemia linfocítica crónica B.

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica B pueden cursar con comorbilidades graves, intermedias o mínimas y en ellos debe considerarse si son capaces de tolerar el estrés del tratamiento antineoplásico. No hay criterios clínicos estandarizados que ayuden a clasificar a estos pacientes y con frecuencia se basan en el juicio de cada facultativo. Un sistema integral de valoración geriátrica divide las condiciones de estos pacientes en tres grupos: pacientes funcionalmente independientes, pacientes funcionalmente dependientes en una o varias

actividades rutinarias (delicados) y el grupo intermedio.^{8,14} El primer objetivo terapéutico en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B debe ser controlar los síntomas y proporcionar la mejor calidad de vida posible.

Marcadores celulares y moleculares diagnósticos

El criterio para el establecimiento del diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica B recomendado por el Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) es la identificación de linfocitosis de más de $5 \times 10^9/L$ en sangre periférica, que contengan prolinfocitos en menos de 55%, persistente durante más de tres meses.⁸ La determinación de linfocitosis monoclonal menor de $5 \times 10^9/L$, en ausencia de adenopatías-organomegalias, síntomas o citopenias, se denomina linfocitosis monoclonal B y parece ser una condición precursora de la leucemia linfocítica crónica B (en proporción de 1 a 2% por año).¹⁵

Un marcador diagnóstico y pronóstico que complementa la información de los sistemas de estadiaje en la leucemia linfocítica crónica B se basa en la morfología de las células leucémicas en la sangre y en la médula ósea. En el frotis de sangre periférica los linfocitos se observan como células maduras, monomórficas, pequeñas, con un borde delgado de citoplasma y un núcleo denso con agregados cromatínicos, en proporción de más de $5 \times 10^9/L$. Los linfocitos de la leucemia linfocítica crónica B pueden ser frágiles y muchos de ellos se rompen cuando se realiza el extendido celular en el portaobjetos, dando la imagen de pequeñas manchas-restos (*debris*), particularmente la morfología atípica de las células de la leucemia linfocítica crónica B identificada en el frotis sanguíneo se asocia con mal pronóstico.

La monoclonalidad de los linfocitos B circulantes requiere confirmarse por medio de estudios

de inmunofenotipo por citometría de flujo; la monoclonalidad es inferida por la expresión de sólo uno de los dos tipos de las inmunoglobulinas de cadenas ligeras κ o λ en la superficie de la membrana celular. El patrón de expresión de los antígenos de superficie de estos linfocitos monoclonales en la leucemia linfocítica crónica B corresponde al de marcadores de linfocitos B: CD5^{+/−}, CD19, CD20, CD23, CD24 y CD79b; la mayor parte expresa moléculas del MHC clase II (DR y DQ) y receptores FC; particularmente CD5 es un antígeno que normalmente se expresa en linfocitos T, la expresión de CD20 y CD79b es menor al de los linfocitos B normales. Para realizar el diagnóstico diferencial de las poblaciones de los linfocitos de leucemia linfocítica crónica B con los de otras neoplasias linfoproliferativas crónicas de linfocitos B se analizan las diferencias en los perfiles de expresión de los diferentes antígenos de superficie; por ejemplo, con el sistema de puntuación propuesto por Matutes basado en la expresión de cinco marcadores (CD5, CD23, FMC7, C22 e inmunoglobulinas de cadena ligera),¹⁶ junto con las características morfológicas celulares. Con estas determinaciones, las clonas de la leucemia linfocítica crónica B pueden diferenciarse de las de la leucemia prolinfocítica, de las de la fase leucémica del linfoma no Hodgkin, de las de la leucemia de células peludas y de las linfocitosis atípicas en adultos por infecciones por virus, como el de Epstein-Barr, entre otras.

Con frecuencia en la progresión de la leucemia linfocítica crónica B hay anemia (hemoglobina menor de 11 g/dL) y trombocitopenia (cuenta de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$). Estas citopenias pueden deberse a la falla en la hematopoyesis secundaria a la infiltración de las clonas de la leucemia linfocítica crónica B, o a la generación de autoanticuerpos contra las células hematopoyéticas.

Los tres marcadores séricos más importantes en los pacientes con leucemia linfocítica crónica

B son la β_2 -microglobulina sérica ($s\beta_2$ -m), la timidina cinasa sérica (sTK) y el CD23 soluble (sCD23);¹² a diferencia de otras neoplasias linfoproliferativas, la concentración de deshidrogenasa láctica es menos relevante como marcador biológico en estos pacientes. Las concentraciones altas de $s\beta_2$ -m se correlacionan como factores de pronóstico adverso, etapa clínica avanzada, carga tumoral elevada y se asocian con la expresión de CD38 y ZAP70; la elevación de la timidina cinasa sérica se correlaciona también con etapa clínica avanzada y con progresión rápida de la enfermedad y el CD23 soluble se asocia con infiltración difusa de la médula ósea, carga tumoral elevada y con tiempos cortos de duplicación de los linfocitos de la leucemia linfocítica crónica B.¹² La determinación de estos tres marcadores séricos, aunque sencilla y factible, tiene limitaciones debido a que sus valores de medición no son totalmente reproducibles entre los diferentes laboratorios clínicos; incluso, sus cifras pueden ser influídas por otras condiciones no relacionadas con la leucemia linfocítica crónica B.

En el estudio del paciente con leucemia linfocítica crónica B es conveniente realizar un panel metabólico completo, medir las inmunoglobulinas séricas y realizar la prueba de antiglobulina directa (Coombs); la mitad de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B tiene hipogammaglobulinemia. También se requiere determinar el estado de las infecciones virales provocadas por los virus de la hepatitis B y C, citomegalovirus y de la inmunodeficiencia humana.

El aspirado de médula ósea frecuentemente demuestra infiltración de linfocitos en más de 30% en el frotis, los patrones de infiltración en la biopsia pueden ser nodular, intersticial y difuso. El estudio de biopsia de médula ósea no es absolutamente requerido para el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica B; sin embargo, se recomienda fuertemente antes de iniciar

tratamiento mielosupresor o para la evaluación diagnóstica en condiciones de citopenias agresivas. Un patrón de infiltración difuso de la médula ósea corresponde a un factor pronóstico adverso de la enfermedad.

La proliferación elevada de las células de la leucemia linfocítica crónica B refleja una enfermedad biológicamente activa^{17,18} y puede valorarse determinando el tiempo de duplicación de la cuenta linfocitaria en sangre periférica en un periodo de meses: la duplicación de la cuenta linfocitaria en un periodo de 12 o más meses (tasa de proliferación baja) se asocia con una supervivencia global más larga, mientras que la duplicación de la cuenta linfocitaria en dos a seis meses (tasa de proliferación elevada) se asocia con enfermedad activa y con menor supervivencia global. La utilidad de este parámetro es válida sólo cuando la cuenta linfocitaria está por encima de 30,000/mL. La duplicación de la cuenta linfocitaria es un parámetro sencillo, útil y barato que funciona como herramienta de valoración de la actividad biológica de la enfermedad, particularmente en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B en etapas iniciales e intermedias.

Marcadores moleculares de pronóstico

En general, los marcadores genéticos y las alteraciones cromosómicas en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B agregan información pronóstica a los sistemas clínicos de etapificación; sin embargo, no hay consenso generalizado de que su uso sea indispensable para establecer el tratamiento específico.^{8,12,19} Algunos de estos biomarcadores se usan como elementos de estratificación del riesgo de la evolución clínica de la enfermedad, porque representan factores predictivos de respuesta al tratamiento (Figura 2). La gran variabilidad en el curso clínico de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B ha motivado un esfuerzo

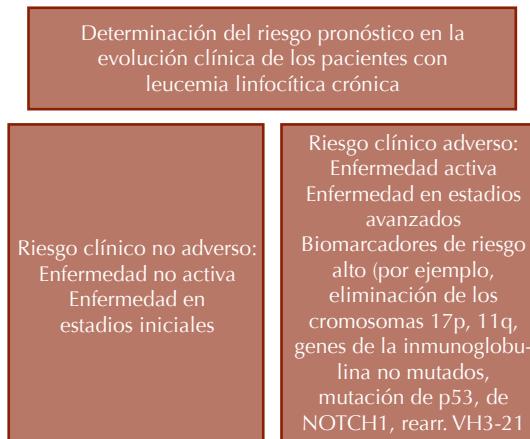


Figura 2. Determinación del riesgo en la evolución clínica de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Los principales biomarcadores de las clonas tumorales de los linfocitos B que se usan como elementos de estratificación del riesgo de la evolución clínica de la enfermedad se describen en las referencias 8, 12 y 19.

intenso para identificar biomarcadores moleculares de aplicación pronóstica.

Las anomalías cromosómicas en los linfocitos B neoplásicos se deben a alteraciones adquiridas en el número de copias de regiones específicas en los cromosomas (aCNAs) en los procesos de mitosis, principalmente eliminaciones y ganancias. Diferentes marcadores moleculares de las clonas tumorales sirven como elementos de apoyo al diagnóstico clínico y como factores diferenciales de pronóstico. La hibridación fluorescente *in situ* en interfase (FISH) usando sondas de ADN detecta alteraciones citogenéticas en las clonas de leucemia linfocítica crónica B en un poco más de 80% de los casos, estas alteraciones son elementos de diagnóstico y pronóstico. Las principales anomalías detectadas corresponden a eliminaciones parciales de los cromosomas 13 (del 13q), 11 (del 11q) y 17 (del 17p) y a trisomía del cromosoma 12q, en porcentajes de 55, 18, 16 y 7%, respectivamente.

El pronóstico adverso jerarquizado de la leucemia linfocítica crónica B ocurre en los pacientes con eliminación del cromosoma 17p, seguidos de sujetos con eliminaciones en el cromosoma 11q, trisomía 12q, cariotipo normal y del 13q como anormalidad única; la supervivencia media de estos cinco grupos es de 32, 79, 114, 111 y 133 meses, respectivamente.²⁰ En general, los casos con eliminación del cromosoma 17p y 11q cursan con estados clínicos avanzados. Particularmente los pacientes con leucemia linfocítica crónica B con eliminación del cromosoma 17p son susceptibles a responder al tratamiento con alemtuzumab solo o combinado con otros agentes antileucémicos.

Las principales alteraciones citogenéticas ocurridas en las clonas de la leucemia linfocítica crónica B afectan por su localización a por lo menos 10 genes supresores en su estructura de ADN o en su proceso de transcripción y secundariamente al pronóstico de esos casos. Así, la eliminación del cromosoma 17p o la mutación del gen supresor tumoral p53 (localizado en esta región cromosómica) es un factor adverso en el pronóstico y se asocia con supervivencias de dos a tres años. La región 13q contiene los genes de miR15 y miR16 que regulan negativamente el nivel de transcripción de BCL-2, la eliminación del cromosoma 13q conduce a su ausencia, con lo que se sobreexpresa BCL-2, lo que provoca clonas resistentes a la apoptosis. El análisis de las anomalías citogenéticas debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y repetirse en condiciones de recidiva de la enfermedad.

En los pacientes con leucemia linfocítica crónica B muy escasos marcadores moleculares se usan como factores pronóstico. Desde hace más de dos décadas las determinaciones de las anomalías cromosómicas mediante FISH y del estado mutacional de la región variable del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV), junto o alternativamente con la expresión de

ZAP-70, se usan para este fin.²¹ Los genes de las inmunoglobulina en las clonas de la leucemia linfocítica crónica B pueden estar mutados (mIGHV; más de 2% de las clonas neoplásicas) y no mutados (nIGHV; menos de 2% de las clonas neoplásicas). El estado mutacional de la inmunoglobulina en las clonas de leucemia linfocítica crónica B se deriva del origen cronológico de la transformación de los linfocitos B en diferentes estados de diferenciación celular, las clonas con nIGHV derivan de linfocitos inocentes (*naives*), mientras que las clonas con mIGHV derivan de linfocitos de memoria, mismos que se han expuesto a algún antígeno; en ambos grupos, otros muchos genes relacionados con las vías de señalización en la activación del receptor de linfocito B se expresan diferencialmente. El gen más expresado diferencialmente es ZAP-70 y las clonas con nIGHV tienen expresión elevada. Se ha considerado que el estado mutacional de las inmunoglobulinas es uno de los factores pronóstico de la leucemia linfocítica crónica B más importantes,²² los pacientes con clonas nIGHV, en general, cursan con menor supervivencia. Algunos pacientes cuyas clonas con rearreglos específicos, como IGHV3-21 o IGHV3-72, se asocian con condiciones específicas de pronóstico, independientemente del estado mutacional de la inmunoglobulina.

En general, la aparición de aCNAs se asocia con la manifestación del estado nIGHV. Globalmente, los pacientes con clonas mIGHV de leucemia linfocítica crónica B cursan con mejor pronóstico que los que tienen clonas nIGHV y se asocian con más frecuencia con etapas clínicas iniciales. Los pacientes con el estado de mIGHV tienen mayor expresión de ZAP-70 y de CD38 y con frecuencia la ausencia de mutación y el aumento de expresión de ambas moléculas se asocian con peor pronóstico.

En los últimos años se han identificado nuevos marcadores que se relacionan con el pronóstico

de la leucemia linfocítica crónica B, pero están en transición en el proceso de evaluación para su aplicación clínica rutinaria.²³ Entre ellos, el rearreglo de la región variable del gen VH3-21 (independientemente del estado mutacional de inmunoglobulina),²⁴ la eliminación del cromosoma 11q22-23 y 6q y la mutación de p53, mismos que se asocian con mal pronóstico. Otros biomarcadores con valor pronóstico probable identificados recientemente son la concentración de citocinas, alteraciones en la señalización del interferón, la expresión de CD49 y de lipoproteína lipasa, mutaciones de ATM y de NOTCH1, expresión aberrante de diferentes microRNAs, diferencias en la longitud del telómero y otras.²¹ En particular, las mutaciones de NOTCH1 y SF3B1 se asocian con peor pronóstico e implican elevado riesgo de transformación a linfoma difuso de células grandes.²⁵ Las asociaciones de estos nuevos marcadores con el pronóstico han mostrado limitada utilidad debido a la falta de estandarización en sus determinaciones.

Estratificación de grupos de pacientes de acuerdo con su etapa clínica, comorbilidades y riesgo de pronóstico adverso

Las variaciones en la manifestación clínica de la enfermedad en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B se relacionan principalmente con tres grandes grupos de variables: a) relacionadas con la reserva física y el estado de independencia-dependencia en la realización de las actividades cotidianas, como la tolerabilidad al tratamiento antineoplásico y la existencia de diferentes enfermedades;¹⁴ b) relacionadas con las características biológicas de las clonas de los linfocitos B neoplásicos,^{19,26} y c) relacionadas con la interacción de las dos primeras, como el tiempo de evolución y respuesta sistémica contra la enfermedad, etapa clínica según los sistemas de Rai y Binet, la afección integral de la salud en tiempo real y el estado biológico activo de la enfermedad.⁸⁻¹⁰ Al organizar estos tres tipos

de variables en una tabla de 3x3 se pueden conformar nueve subgrupos.¹⁹

Tratamiento

Los diferentes tratamientos contra la leucemia linfocítica crónica B alteran en mayor o menor grado su historia natural; en la actualidad los tratamientos se enfocan a controlar la enfermedad más que a obtener su curación. A diferencia de otras leucemias, la indicación de iniciar tratamiento al establecimiento del diagnóstico de leucemia linfocítica crónica B no es necesaria en algunos casos, como los subgrupos con enfermedad indolente, no activa o con comorbilidades importantes. Muchos pacientes con leucemia linfocítica crónica B son octogenarios y cursan con frecuencia con enfermedades concomitantes que afectan su estado de salud, o la enfermedad puede ser indolente, por lo que los pacientes pueden cursar asintomáticos por largo tiempo; asimismo, los esquemas terapéuticos actuales no son curativos y su aplicación en pacientes con leucemia linfocítica crónica B en etapas iniciales no ha demostrado ventajas significativas en modificar su supervivencia. Los principales factores dependientes de los pacientes que determinan la elección de tratamiento son: edad, estado funcional, gradación de comorbilidades y expectativa de vida. Un porcentaje moderado de pacientes con leucemia linfocítica crónica B morirá de otras causas diferentes a la enfermedad linfoproliferativa. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica B en etapas iniciales o intermedias con síntomas de enfermedad activa o con indicadores de proliferación elevada de las clonas tumorales o en etapas avanzadas requieren tratamientos antileucémicos, mismos que se iniciarán en presencia de al menos alguno de los síntomas o signos descritos.⁸ Los pacientes con leucemia linfocítica crónica B pueden recibir quimioterapia, radioterapia, terapias biológicas o trasplante de medula ósea; las guías de los esquemas terapéuticos se mantienen en revisión periódica.^{8,19,27}

Para la selección del tratamiento, debe considerarse el estado general de salud del paciente, la actividad y la etapa clínica de la enfermedad y los biomarcadores celulares y moleculares asociados con el pronóstico. A partir de la identificación de estos últimos se han identificado subgrupos o variedades de pacientes con alto riesgo biológico de progresión de la enfermedad, que muestran respuestas deficientes al tratamiento y tiempos más cortos de progresión y supervivencia. En este subgrupo de pacientes se incluyen los que tienen eliminación de los cromosomas 17p y 11q y mutaciones de p53 y, por tanto, el tratamiento óptimo de estos pacientes y su vigilancia deben ser intensivos.

En caso de que el paciente con leucemia linfocítica crónica B haya recibido tratamiento previamente, se considerarán los efectos clínicos provocados por éste. El tratamiento contra la leucemia linfocítica crónica B puede provocar respuesta completa o parcial. El Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica estableció los principales parámetros que permiten valorar la respuesta completa o parcial provocada por el tratamiento. Los parámetros que se consideran respuesta completa por efecto del tratamiento son: erradicación de síntomas provocados por la leucemia linfocítica crónica B activa, linfocitosis $< 4,000 \times 10^9/L$, detección negativa de enfermedad mínima residual, ganglios no palpables o no detectados en estudios de gabinete, cuenta de neutrófilos $> 1.5 \times 10^9/L$, cuenta de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$, cifra de hemoglobina $> 11 \text{ g/dL}$ y linfocitos en médula ósea $< 30\%$. Los parámetros considerados respuesta parcial corresponden a la disminución de los síntomas, disminución del tamaño de los ganglios en 50%, decremento menor de 50% de la cuenta linfocitaria original, cuenta de neutrófilos $> 1.5 \times 10^9/L$ o mejoramiento en 50%, cuenta de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ o mejoramiento en 50% y cifra de hemoglobina $> 11 \text{ g/dL}$ o mejoramiento en 50%. En particular, la exploración de la en-

fermedad mínima residual²⁸ permite identificar la enfermedad clínicamente imperceptible. En términos clínicos es factible determinar la enfermedad mínima residual mediante técnicas de citometría de flujo multiparamétricas, de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa o ambas.²⁹ Las técnicas de citometría de flujo multiparamétricas exploran los marcadores antyclonas tumorales de linfocitos B (CD5/CD19, CD20/CD38, CD81/CD22 y CD79b/CD43) y la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa explora la amplificación de segmentos específicos del gen IGH como indicador de enfermedad mínima residual. La erradicación de la enfermedad o una enfermedad mínima residual negativa se define como menos de una célula de leucemia linfocítica crónica B por 10,000 leucocitos en sangre periférica. La remisión clínica completa con enfermedad mínima residual negativa implica eliminar prácticamente todas las células tumorales en el paciente. Los pacientes con enfermedad mínima residual negativa postratamiento cursan con remisiones de la enfermedad y supervivencias más largas.

Arsenal terapéutico

El principal objetivo terapéutico en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B es conseguir la máxima respuesta clínica con la menor toxicidad y la mejor calidad de vida posible para el paciente. Si la aplicación del tratamiento cubre estos objetivos, el siguiente nivel es lograr la remisión clínica completa de la enfermedad, lo que se asocia con supervivencia libre de progresión y global más prolongada.⁹ La remisión clínica completa de la enfermedad implica eliminar prácticamente todas las células tumorales en los pacientes, lo que se corrobora midiendo la enfermedad mínima residual.

El tratamiento integral de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B varía desde la observación periódica, el tratamiento sólo de sus complicaciones, hasta el tratamiento antileucé-

mico mediante esquemas de quimioterapia, de inmunoquimioterapia y trasplante de médula ósea. Debido a que la enfermedad no es curable, afecta a ancianos y evoluciona con lentitud, el tratamiento puede diferirse hasta que el paciente manifieste síntomas de enfermedad activa, indicadores de proliferación elevada de las clonas tumorales o que éstas muestren biomarcadores celulares o moleculares asociados con pronóstico adverso.

Los diferentes esquemas terapéuticos contra la leucemia linfocítica crónica B incluyen agentes alquilantes del ADN, análogos de las purinas, anticuerpos monoclonales y combinaciones de ambos grupos.^{1,30} Durante muchas décadas el tratamiento se basó en los agentes alquilantes como el clorambucilo y la ciclofosfamida, con respuestas globales de 40 a 60% y respuesta completa de 3 a 5%. A partir del año 2000 los análogos de purinas, fludarabina, cladribina y la pentostatina, la bendamustina (agente alquilante que tiene algunas propiedades de análogo de purinas) y los anticuerpos monoclonales rituximab (anti-CD20 en el dominio del bucle mayor), alemtuzumab (anti-CD52) y ofatumumab (anti-CD20 en los dominios del bucle menor) se han incluido frecuentemente en esquemas combinados como primera o segunda línea de tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica B. De ambos grupos, sólo los dos primeros agentes fueron aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos y el resto se usa en estudios de ensayos clínicos fase I a III en pacientes con enfermedad resistente a los tratamientos aprobados.

Nuevos fármacos dirigidos a blancos moleculares de la biología de la leucemia linfocítica crónica B

En los últimos años se ha identificado gran cantidad de fármacos dirigidos a diferentes moléculas oncogénicas participantes en las vías de señalización de la fisiopatología de las células

de la leucemia linfocítica crónica B, mismos que han servido de blanco de intervencionismo terapéutico en diferentes ensayos de investigación clínica. Estos nuevos agentes terapéuticos están también en valoración en ensayos clínicos fases I y II de pacientes con enfermedad resistente y parecen contener gran potencial terapéutico.^{31,32} El diseño de estos fármacos ha tenido dos grandes objetivos: la modificación funcional de las moléculas participantes en las vías de señalización de los principales procesos celulares alterados en las células de la leucemia linfocítica crónica B y la modulación para la obtención de una respuesta inmunológica efectiva sistémica y local del paciente para destruir los linfocitos neoplásicos. Muchos de estos prometedores agentes molecularmente dirigidos a algunas de las vías oncogénicas de señalización intracelular están en exploración en ensayos clínicos fases I a III y podrían producir tasas de respuesta clínica superiores a 50% en casos de leucemia linfocítica crónica B resistente a los tratamientos convencionales.^{19,26} Los distintos tipos de fármacos contra la leucemia linfocítica crónica B en etapas de investigación pueden agruparse en:^{19,31-33} anticuerpos monoclonales, agentes dirigidos a interferir en las moléculas participantes en las vías de señalización del receptor de los linfocitos B, agentes de terapia génica de la respuesta de los linfocitos T, antagonistas de BCL-2, inhibidores de tirosina cinasas, inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas y agentes inmunomoduladores, principalmente.

Entre los nuevos anticuerpos monoclonales en estudio destacan el obinutuzumab (anti CD20), el lutzutumumab (anti CD40) y el mapalumumab (anti TRAIL-RI). Las diferentes tirosina cinasas que participan en la vías de señalización del receptor de los linfocitos B favorecen la supervivencia de estas clonas, por lo que su inhibición es una nueva estrategia de tratamiento;³⁴ así el idelalisib (CAL-101) es un inhibidor selectivo de la cinasa PI3 Kd que se mantiene constitutivamente activada en la leucemia linfocítica crónica B y favorece la proliferación y supervivencia de las clonas tumorales; otros inhibidores parecidos son el fostamatinib que actúa sobre la tirosina cinasa esplénica (Syk), el ibrutinib sobre la tirosina cinasa Bruton (Btk) y el dasatinib que inhibe a las cinasas Src y Abl. Otros reguladores de apoptosis que están en estudio son el navitoclax (ABT-263), el ABT-199, que son pequeñas moléculas que se unen con alta afinidad a las proteínas de la familia BCL-2, y el AT-101, molécula mimética a BH3 que induce apoptosis en las clonas de linfocitos neoplásicos. El flavopiridol inhibe las cinasas dependientes de ciclinas 1, 2, 4 y 9 y produce efecto antiproliferativo y apoptótico.^{3,35} Entre los fármacos inmunomoduladores de la respuesta inmunitaria y que modifican el microambiente celular del nicho donde se ubican las clonas tumorales está la lenalidomida, análogo de la talidomida. Cuatro ensayos de terapia génica a través de la infusión de linfocitos T autólogos con receptores modificados quiméricos (CARs, al combinar la expresión de anti-CD19 con la de la molécula coestimuladora CD137) demostraron gran potencial terapéutico en pacientes con leucemia linfocítica crónica B resistente.^{36,37} Hace poco empezaron a estudiarse los fármacos dirigidos a bloquear la señalización de los componentes clave del microambiente tisular.^{38,39} Todos estos nuevos fármacos tienen la posibilidad de usarse en ensayos clínicos traslacionales de pacientes con leucemia linfocítica crónica B que, habiendo recibido los tratamientos convencionales, tienen enfermedad resistente o recaídas.

Tratamiento de primera y segunda líneas

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica B con enfermedad no activa corresponden generalmente a los estadios A y B o a los estadios 0, I y II de los sistemas de Binet y Rai, respectivamente; y el tratamiento estándar en esos pacientes es la vigilancia periódica (*watch-and-wait approach*),

la administración de agentes alquilantes no prolonga la vida.⁴⁰

En pacientes con leucemia linfocítica crónica B con enfermedad activa, sin comorbilidad y con riesgo biológico bajo-medio, la combinación de rituximab-fludarabina-ciclofosfamida (un anticuerpo monoclonal anti-CD20, un análogo de purinas y un agente alquilante) es el esquema de tratamiento recomendado más eficaz. Otros esquemas alternativos son rituximab-bendamustina, pentostatina-ciclofosfamida-rituximab o fludarabina-ciclofosfamida-mitoxantrona-rituximab.^{11,19,27} En el mismo grupo, pero con riesgo biológico elevado (eliminación del cromosoma 17p o mutaciones del gen p53), el tratamiento recomendado es la erradicación o reducción de la masa tumoral con diferentes esquemas mieloablativos de quimioinmunoterapia, como rituximab-ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona (R-CHOP), rituximab-fludarabina-ciclofosfamida, o ciclofosfamida-fludarabina-alemtuzumab-rituximab seguidos de la consolidación de la respuesta con un trasplante alogénico de médula ósea o de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas periféricas (Figura 3).²⁷

En pacientes con leucemia linfocítica crónica B con enfermedad activa y con comorbilidades moderadas las opciones recomendadas son las combinaciones de rituximab-bendamustina, rituximab-clorambucilo o bendamustina en monoterapia (Figura 3). En los pacientes correspondientes con comorbilidades graves se recomienda tratamiento con clorambucilo, ciclofosfamida o corticoesteroides, junto con tratamiento sintomático de soporte (eritropoyetina, factor estimulante de granulocitos, etc.).²⁷

Los pacientes con enfermedad activa, sin comorbilidad y con riesgo biológico bajo-medio o elevado, que son resistentes al tratamiento o en quienes progresó la enfermedad en los seis meses siguientes al tratamiento previo, la reco-

mendación es intentar obtener la mejor respuesta con otros esquemas de quimioinmunoterapia y consolidar la respuesta con el trasplante alogénico de médula ósea. El tratamiento de rescate depende del esquema terapéutico previo y del estado mutacional de p53; en pacientes con mutaciones de p53, el tratamiento más aceptado es alemtuzumab o sus combinaciones,⁴¹ deben considerarse también los ensayos clínicos que utilizan los nuevos fármacos dirigidos a los biomarcadores oncogénicos de la progresión tumoral. En los subgrupos de pacientes con comorbilidades intermedias y enfermedad activa resistente al tratamiento, las opciones más comunes son rituximab-clorambucilo, rituximab-bendamustina o clorambucilo (Figura 4).

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica B que recibieron diferentes esquemas terapéuticos pueden padecer recaídas clínicas entre 12 y 24 meses después del tratamiento. La selección de un nuevo esquema terapéutico dependerá del tipo de paciente de acuerdo con el grado de comorbilidades, y del tiempo y respuesta alcanzada con el último tratamiento. En pacientes sin comorbilidades las opciones son rituximab-bendamustina, rituximab-ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona y rituximab-fludarabina-ciclofosfamida, trasplante alogénico de médula ósea, o ambas modalidades de tratamiento; en pacientes con comorbilidades las recomendaciones más frecuentes con rituximab-clorambucilo, rituximab-bendamustina, esquemas con quimioterapia con dosis reducidas, a la larga trasplante alogénico de médula ósea o trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas periféricas (Figura 4). Ante la falta de respuesta a estos tratamientos es conveniente realizar el estudio molecular integral, que permita prescribir los nuevos fármacos no aprobados a través de ensayos clínicos de investigación. A la fecha, se han registrado 1,410 estudios relacionados con diversos tratamientos de pacientes con leucemia linfocítica crónica B



Figura 3. Recomendaciones de tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica de acuerdo con sus variables integrales. Los pacientes del grupo 1 corresponden a los estadios A y B del sistema de Binet o 0-II del sistema de Rai. Los pacientes de los grupos 2 y 3 corresponden a los estadios C de Binet o III-IV de Rai.

* tratamientos aprobados de primera línea (por ejemplo, rituximab-fludarabina-ciclofosfamida).

** esquemas mieloablativos (por ejemplo, rituximab-ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona, rituximab-fludarabina-ciclofosfamida) seguidos de trasplante alogénico de médula ósea.

*** tratamientos con menor efecto antineoplásico y menor toxicidad (por ejemplo, clorambucilo, rituximab-bendamustina, rituximab-clorambucilo).

en la base de datos ClinicalTrials.gov. Aunque en la actualidad los conceptos de resistencia y recaída se basan en criterios clínicos, es conveniente que a estos conceptos se integre la valoración de enfermedad mínima residual a través de la medición de los marcadores moleculares de las clonas tumorales y se incorporen nuevos biomarcadores para su uso clínico que sirvan de marcadores tempranos de estas condiciones y como mejores blancos terapéuticos.

De manera concomitante con la aparición o progresión de la enfermedad, los pacientes con leucemia linfocítica crónica B frecuentemente cursan con infecciones bacterianas, reactivación de infecciones virales, citopenias autoinmunitarias y segundas neoplasias; por lo que es fundamental seguir todas las recomendaciones convenientes para su prevención y tratamiento. En general, no se recomienda de manera ruti-

naria la profilaxis antiviral ni antibacteriana, a excepción de que los pacientes sean tratados con análogos de purinas y alemtuzumab. La administración de inmunoglobulinas sólo se recomienda en pacientes con valores de IgG <500 mg/dL con al menos dos episodios infecciosos graves. En condiciones de anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmunitarias se recomienda administrar corticoesteroides como tratamiento de primera elección; en general, los factores estimulantes de colonias corrigen la anemia y mejoran la calidad de vida del paciente.

En relación con la aparición de segundas neoplasias, 1 a 10% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B con enfermedad resistente sufre transformación a un linfoma difuso de células grandes (síndrome de Richter) o a leucemia prolinfocítica durante el curso de la enfermedad, lo que empeora aún más su pronóstico.

Recomendaciones de tratamiento para pacientes del grupo 2 con resistencia o recaídas al tratamiento inicial	
Pacientes resistentes al tratamiento	Pacientes con recaída al tratamiento
Actualizar el estudio completo de los biomarcadores moleculares Usar segunda línea Canalizar a un ensayo clínico en el que el blanco corresponda al biomarcador molecular asociado con la progresión tumoral	Actualizar el estudio completo de los biomarcadores moleculares Repetir la primera línea Usar la segunda línea Canalizar a un ensayo clínico en el que el blanco corresponda al biomarcador molecular asociado con la progresión tumoral

Figura 4. Recomendaciones de tratamiento para pacientes del grupo 2 con resistencia o recaídas al tratamiento inicial. A los pacientes con leucemia linfocítica crónica de linfocitos B resistentes al tratamiento o en quienes progresó la enfermedad en los seis meses siguientes al tratamiento se prescriben otros esquemas de quimioinmunoterapia y consolidación de la respuesta con trasplante alogénico de médula ósea. En los pacientes con recaída entre 12 y 24 meses después de la primera línea, las recomendaciones corresponden al cuadro inferior derecho.

El esquema de tratamiento más recomendado del linfoma agresivo es la poliquimioterapia con antraciclinas o cisplatino (rituximab-ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona, hiperCVAD, R-CHOP-ibrutinib u oxaplatino, fludarabina, citarabina y rituximab) y al obtener la remisión realizar un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas periféricas o trasplante alogénico de médula ósea.⁴²

Mejoría en la supervivencia global de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B con los esquemas modernos de tratamiento

En los últimos 20 años, el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica B con diferentes esquemas de quimioinmunoterapia ha logrado

mejorar significativamente la supervivencia global de todos los pacientes y mejorar parcialmente la supervivencia de los subgrupos de pacientes que cursan con enfermedad con pronóstico adverso. Gracias a la conjunción de estudios básicos y clínicos en la identificación de nuevos componentes fisiopatológicos de la enfermedad, de su validación de algunos de ellos como factores pronóstico y predictivos y que algunos de ellos se han usado como blancos terapéuticos en ensayos traslacionales, ha mejorado la supervivencia global. En pacientes menores de 70 años la supervivencia a 10 años, que en el decenio de 1980 era de 43 a 53%, se ha incrementado a partir del año 2000 a 59-63%; igualmente, en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B mayores de 70 años la supervivencia a 10 años era de 22-42% en el decenio de 1980 y se ha incrementado a partir del año 2000 a 46-55%. Estos incrementos se deben, en parte, a la introducción de esquemas terapéuticos más efectivos en los grupos de pronóstico adverso (eliminación de los cromosomas 17p y 11q, mutaciones en p53, NOTCH1 y SF3B1).³¹ De continuar esta tendencia, en las siguientes décadas se incrementará aún más la eficiencia terapéutica integral y se beneficiarán más los pacientes con leucemia linfocítica crónica B.

La identificación de nuevos componentes fisiopatológicos participantes en la aparición y progresión de la leucemia linfocítica crónica B mediante tecnologías genómicas de amplia cobertura y su uso como blancos terapéuticos incrementan el potencial de transformar el tratamiento clínico para ser más eficiente y con menor toxicidad.³² Los mejores indicadores pronóstico de un paciente con leucemia linfocítica crónica B se han logrado tomando en cuenta los biomarcadores moleculares de la enfermedad, junto con la monitorización postratamiento de la enfermedad mínima residual.¹² En la actualidad, la obtención y la selección de los nuevos biomarcadores celulares y moleculares en el

curso de la leucemia linfocítica crónica B en un paciente en particular y la administración concomitante de los esquemas terapéuticos racionales modernos en pacientes con enfermedad activa sin comorbilidades son los elementos fundamentales para lograr mejores resultados en nuestro medio. Asimismo, la determinación de nuevos biomarcadores en pacientes con enfermedad resistente o recaída y su uso como blanco terapéutico favorecerá el desarrollo y administración de nuevos fármacos.

Están en curso diversos estudios que investigan la influencia de las células que constituyen el microambiente tisular en las clonas de leucemia linfocítica crónica B, de la modulación de la respuesta inmunológica local y sistémica, sobre nuevos aspectos genómicos, transcriptómicos, epigenómicos y proteómicos adicionales de la enfermedad; los resultados de algunos de ellos podrán integrarse al diseño de nuevas estrategias blanco-moleculares.

La evaluación integral de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B, considerando los parámetros clínicos y moleculares modernos de la enfermedad, conduce a clasificarlos en diferentes subgrupos o variedades de evolución clínica y permite realizar la selección terapéutica más racional y específica, junto con la estrategia de vigilancia en el seguimiento clínico más adecuada. La ejecución de toda esta dinámica implica personalizar su estudio y tratamiento bajo las modernas normas científicas.

CONCLUSIONES

La leucemia linfocítica crónica B es una enfermedad neoplásica cuya atención clínica requiere el análisis objetivo y moderno de las condiciones integrales del paciente y de las variables moleculares de la enfermedad para que el médico tratante tome decisiones racionales personalizadas y dé al paciente el mayor beneficio. Las

múltiples variables que determinan el inicio y progreso de la leucemia linfocítica crónica B pueden identificarse, analizarse y manipularse con los diferentes esquemas terapéuticos modernos, en beneficio del mejoramiento clínico del paciente. Numerosas condiciones clínicas de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B y numerosos parámetros de las clonas tumorales ahora se conocen mejor y facilitan a los médicos tratantes tomar mejores decisiones.

En las últimas décadas, un gran número de condiciones coincidentes ha hecho factible el mejor entendimiento de la evolución clínica de cada uno de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B; entre éstas destacan: la alta prevalencia de la enfermedad, el interés progresivo de consorcios internacionales en la investigación y tratamiento de la enfermedad, el progresivo entendimiento de las interacciones biológicas moleculares de su fisiopatología, la exploración de las alteraciones moleculares oncogénicas como factores asociados con el pronóstico clínico de la enfermedad y como blancos base del diseño de nuevos fármacos, la revisión periódica de los criterios de la valoración clínica del curso de la enfermedad, de la valoración del estado de salud integral y de las diferentes enfermedades concomitantes del paciente, la fácil accesibilidad para el estudio de los linfocitos malignos, el desarrollo del estudio genómico, epigenómico y proteómico de las clonas a partir de técnicas de segunda y tercera generación y de amplia cobertura, el beneficio clínico obtenido con los esquemas de quimioinmunoterapia en las últimas décadas en los pacientes con leucemia linfocítica crónica B, la realización de múltiples estudios traslacionales del tratamiento de los pacientes, junto con su amplia accesibilidad para ser consultados y el diseño y valoración de nuevos fármacos dirigidos a blancos moleculares que participan en las vías de señalización de los procesos celulares oncogénicos de la leucemia linfocítica

crónica B. El uso racional de los resultados de estos avances por los médicos tratantes ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con leucemia linfocítica crónica B.^{3,12,31}

REFERENCIAS

1. Wierda WG, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukemias. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg ST, editors. *Cancer: Principles & practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2011;1973-1987.
2. Puente XS, Lopez-Otin C. The evolutionary biography of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:229-231.
3. Mertens D, Stilgenbauer S. Prognostic and predictive factors in patients with chronic lymphocytic leukemia: Relevant in the era of novel treatment approaches? *J Clin Oncol* 2014;32:869-872.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
5. Cano-Castellanos R, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Pantoja E, Baltazar-Arellano S, y col. Primer consenso en leucemia linfocítica crónica de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Med Univ* 2008;10:159-167.
6. Ruiz-Arguelles GJ, Velazquez BM, Apreza-Molina MG, Perez-Romano B, et al. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican mestizos. *Int J Hematol* 1999;69:253-255.
7. Muller-Hermeling HK, Montserrat E, Catovsky D, Campo E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JM, editors. *WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissue*. 4th ed. Geneva: WHO Press, 2008;180-182.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, 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* 2008;111:5446-5456.
9. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
10. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
11. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22:50-54.
12. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:38-47.
13. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, Truong MT, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood* 2014;123:2783-2790.
14. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-237.
15. Mowery YM, Lanasa MC. Clinical aspects of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Cancer Control* 2012;19:8-17.
16. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. Differential diagnosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:367-384.
17. Molica S, Alberti A. Pronostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987;60:2712-2716.
18. Viñolas N, Revertger JC, Urbano-Ispizua A, Montserrat E, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: an update of its prognostic significance. *Blood Cells* 1987;12:457-470.
19. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013;88:804-816.
20. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-1916.
21. Malek S. Molecular biomarkers in chronic lymphocytic leukemia. *Adv Exp Med Biol* 2013;792:193-214.
22. Tschumper RC, Geyer SM, Campbell ME, Kay NE, et al. Immunoglobulin diversity gene usage predicts unfavorable outcome in a subset of chronic lymphocytic leukemia patients. *J Clin Invest* 2008;118:306-315.
23. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2010;10:37-50.
24. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Thorn I, et al. Somatically mutated Ig V_H3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:2262-2264.
25. Villamor N, Conde L, Martínez-Trillo A, Cazorla M, et al. NOTCH1 mutation identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013;27:1100-1106.
26. Scupoli MT, Pizzolo G. Signaling pathways activated by the B-cell receptor in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2012;5:341-348.
27. García Marco JA, Giraldo Castellano P, López Jiménez J, Ríos Herranz E, et al. Guía de consenso nacional para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barcelona)* 2013;141:175.
28. Bruggemann M, Pott C, Ritgen M, Kneba M. Significance of minimal residual disease in lymphoid malignancies. *Acta Haematol* 2004;112:111-119.

29. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, Bottcher S, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2007;21:956-964.
30. Jain P, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. In: Perry MC, Doll DC, Freter CE, editors. *Perry's The Chemotherapy source book*. 5th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2012;43:559-603.
31. Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M, Daghia G, et al. Modern treatment in chronic lymphocytic leukemia: impact on survival and efficacy in high-risk subgroups. *Cancer Med* 2014;3:555-564.
32. Rozovski U, Hazan-Halevy I, Keating MJ, Estrov Z. Personalized medicine in CLL: Current status and future perspectives. *Cancer Lett* 2014;352:4-14.
33. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood* 2013;122:3723-3734.
34. Danilov AV. Targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia: past, present and future. *Clin Ther* 2013;35:1258-1270.
35. Balakrishnan K, Gandhi V. Protein kinases: emerging therapeutic targets in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Invest Drugs* 2012;21:409-423.
36. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:725-733.
37. Davila ML, Brentkens R. Chimeric antigen receptor therapy for chronic lymphocytic leukemia: What are the challenges? *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:341-353.
38. Audrito V, Vaisitti T, Serra S, Bologna C, et al. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia offers novel therapeutic options. *Cancer Letters* 2013;328:27-35.
39. Herishanu Y, Katz BZ, Lipsky A, Wiestner A. Biology of chronic lymphocytic leukemia in different microenvironments. Clinical and therapeutic implications. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:173-206.
40. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506-1514.
41. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2223-2229.
42. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood* 2014;123:1647-1657.