

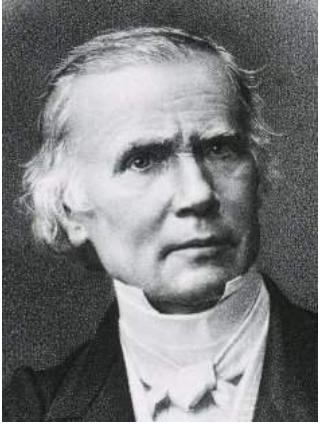
La Leucemia Linfocítica Crónica

Juan Ramón Romero Macías

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

“Historia” de la LLC



Velpeau, 1827.
Primera autopsia



Virchow, 1847.
Leucemia linfoide y
mieloide.



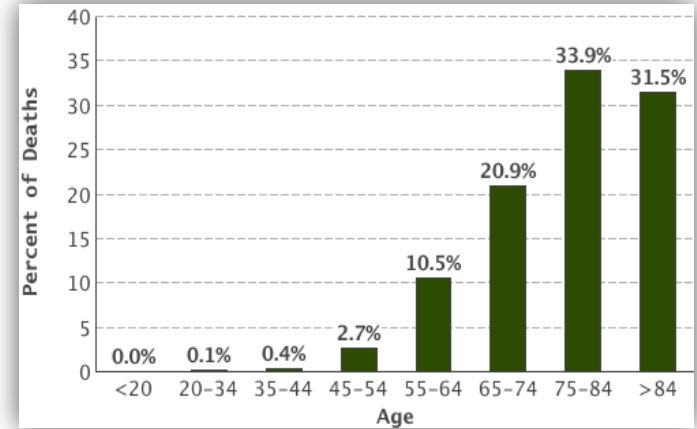
Minot y Isaacs,
1924. Descripción
historia natural.
Primera gran
serie de casos.



Rai, 1975.
Primera
clasificación
clínica.

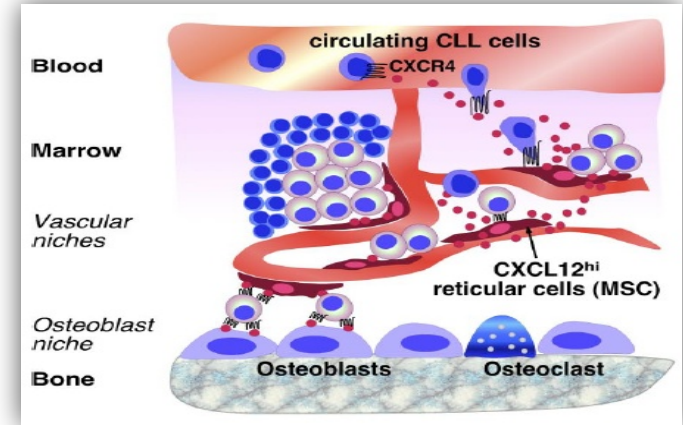
Epidemiología de la LLC

- La leucemia más frecuente (7% de los procesos linfoproliferativos).
- Incidencia anual: 4-7 casos/100.000 habitantes.
- ♂:♀ 3:2
- Más en caucásicos.
- Agrupación familiar de casos (RR 7-8,5 para las personas con un familiar en primer grado afecto).
- El principal factor de riesgo para desarrollarla es tener un familiar cercano afecto.
- Edad mediana de diagnóstico alrededor de los 70.



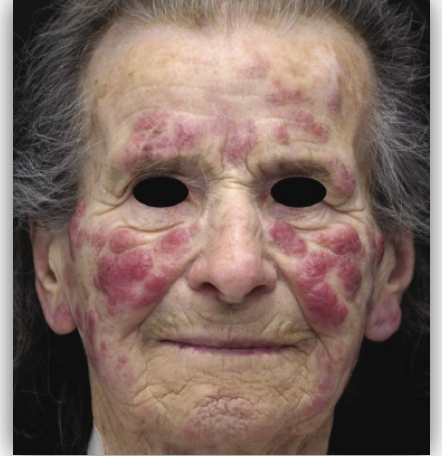
Etiología y Fisiopatología de la LLC

- Se ha encontrado alguna relación entre la LLC y:
 - El trabajo agrícola (no con pesticidas).
 - El trabajo nocturno.
 - Dudosa relación con las radiaciones ionizantes.
 - Infecciones (infancia-edad adulta).
- “Estímulo antigénico” (¿CMV?).
- Equivalente de diferenciación normal propuesto doble (antes y después de la hipermutación somática de los genes de la IgH). Diferentes teorías.
- Sobreexpresión de Bcl-2 (miRNA 15 y 16).
- Supervivencia gracias a la interacción con células nodriza (CXCR4-CXCL12).
- Inmunosupresión e inmunalteración (Th2 ↑). Infecciones y segundos tumores.

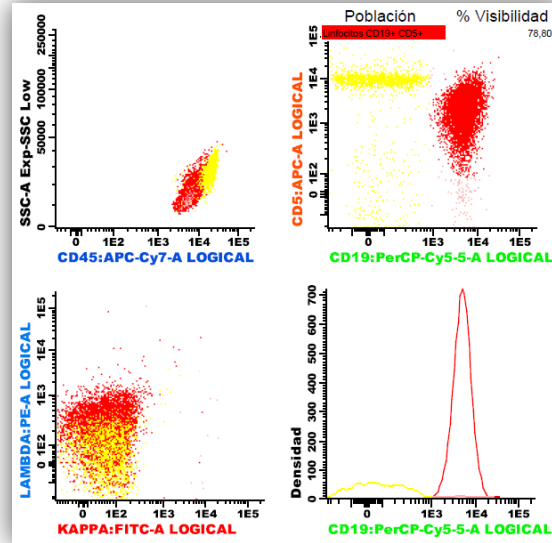
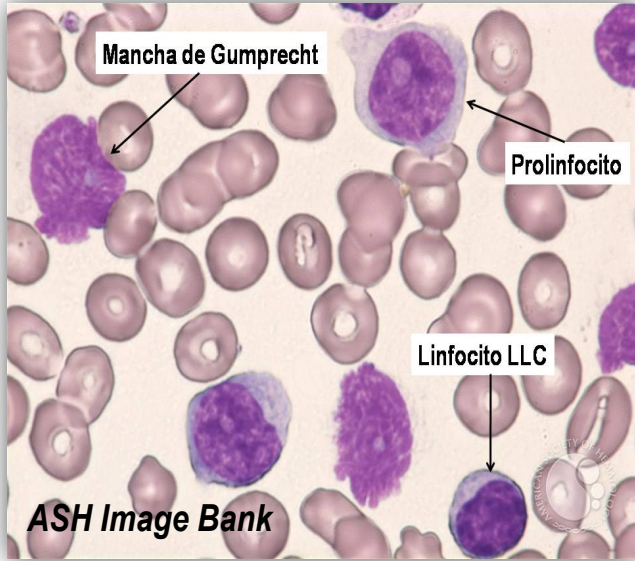


Clínica de la LLC

- Mayoría de diagnósticos asintomáticos.
- Astenia, malestar, fatigabilidad.
- “Megalias” linfoides en cualquier zona. Infiltración extrahematológica sobre todo en estadios avanzados.
- Infecciones.
- Autoinmunidad (sobre todo, AHAI), a veces relacionada con el tratamiento (análogos de purinas, alemtuzumab).
- Segundos tumores.



La célula tumoral de la LLC



Alteraciones cromosómicas	Frecuencia (%)
del(13q14)	55
del(11q)/11q23/ATM	20
+12	17
del(17p)	8
del(6q)	7

Mutaciones somáticas de genes: NOTCH-1, SF3B1, TP53, BIRC3, MYD88, ATM

Cambios epigenéticos

Criterios diagnósticos de la LLC

Marcador	1 punto
IgS	Débil
CD5	Positivo
CD23	Positivo
FMC7	Negativo
CD22m/CD79b	Débil/negativo

*98% LLC-B 3-5
95% resto de SLP-B 1-2 y siempre <4*

- Cifra de linfocitos superior a 5000/ μ L durante > 3 meses, con morfología óptica típica.
- Inmunofenotipo:
 - coexpresión de antígenos B de superficie (CD19, CD20, CD23) y CD5
 - expresión de IgS, CD20 y CD79b característicamente disminuidas
 - restricción en la expresión de la cadena ligera de Ig
- Citopenias junto a linfocitosis inferior también establecen el diagnóstico.

Linfocitosis B monoclonal

Linfoma de linfocitos pequeños

Clasificaciones y pronóstico de la LLC

Clasificaciones clínicas (linfocitosis, megalias linfoides, citopenias):

- Rai
- Binet.



Estadio	Riesgo	Descripción	SV mediana (años)
0	Bajo	Linfocitosis	>10
I	Bajo-intermedio	0 + linfadenopatía	> 8
II	Bajo-intermedio	0 + hepato/esplenomegalia	6
III	Elevado	0 + anemia	2
IV	Elevado	0 + trombocitopenia	2

Estadio	Hemograma	Áreas afectas	SV mediana (años)
A	Sin anemia o trombopenia	< 3	> 10
B	Sin anemia o trombopenia	> 3	7
C	Anemia y/o trombopenia	indiferente	2

Más de 3200 publicaciones.

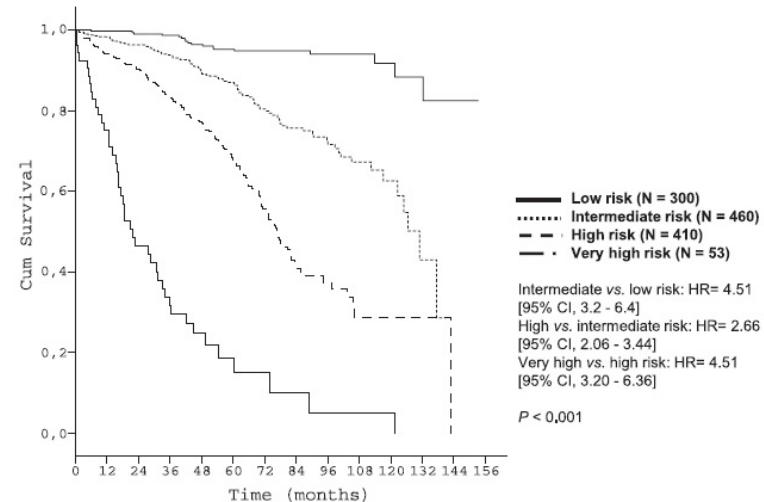
Otros factores pronóstico relevantes: timidina-quinasa, LDH, del(11 q), del(13q), cariotipo complejo, algunos marcadores de superficie...

Clasificaciones y pronóstico de la LLC-B

Clasificación internacional:

- TP53 (alterado vs. no alterado) 4 puntos.
- IgHV (no mutada vs. mutada) 2 puntos.
- Beta-2 microglobulina sérica (3,5 mg/L o menos vs. más de 3,5) 2 puntos
- Estadío clínico (Binet A ó Rai 0 vs Binet B-C ó Rai I-IV) 1 punto.
- Edad (65 o menos años vs. más de 65) 1 punto.

Puntuación	Pacientes (%)	SV global (meses)	SV global a 5 años (%)	SV global a 10 años (%)
0-1	28	No alcanzada	93.2	79
2-3	39	105	79.3	39.2
4-6	28	75	63.3	21.9
7-10	5	29	23.3	3.5



Tratamiento de la LLC-B

- Establecimiento de la necesidad de tratamiento. Si no, no.
- Una vez decididos a tratar:
 - Valoración del estado del paciente: escalas de valoración geriátrica (CGA), índices de comorbilidad (CIRS), etcétera. “Fit”, “no-fit” y “unfit”. “Go-go” vs “slow-go”
 - Presencia de determinadas alteraciones moleculares o citogenéticas
- Revolución reciente en el tratamiento (*Cancer advance of 2015* para ASCO):
 - Nuevos AcMo
 - Inhibidores de quinasas
 - Inhibidores de Bcl-2.
 - Células CAR-T.
- Posibilidades de curación.
- Valoración de EMR ($<10^{-4}$).
- Problema farmacoeconómico.

Guidelines 11

General principles:

- Every single disease must be classified in the appropriate system.
- If there are several problems in the same system, only the most severe is rated.
- The spread of a cancer may lead to rate the condition in more than one category.

General rules for severity rating:

0 = No problem affecting that system.

1 = Current mild problem or past significant problem.

2 = Moderate disability or morbidity and/or requires first line therapy.

3 = Severe problem and/or constant and significant disability and/or hard to control chronic problems.

4 = Extremely severe problem and/or immediate treatment required and/or organ failure and/or severe functional impairment.

En casos difíciles: Comprehensive Geriatric Assessment (Balduci, *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2000)

Please rate each of the following individual body system

	0	1	2	3	4
Cardiac	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vascular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hematological	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Respiratory	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ophthalmological and ORL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Upper gastrointestinal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower gastrointestinal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatic and pancreatic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Renal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Genitourinary	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Musculoskeletal and tegumental	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neurological	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Endocrine, metabolic, breast	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Psychiatric	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Aclaramiento de creatinina por debajo de 70 mL/min (Cockcroft-Gault) o Cumulative Illness Rating Scale >7 definen "slow go/no fit".
Disponible en: <http://farmacologiaclinica.info/scales/CIRS-G/>
(Cramer P et al. *Eur J Haematol* 2016)

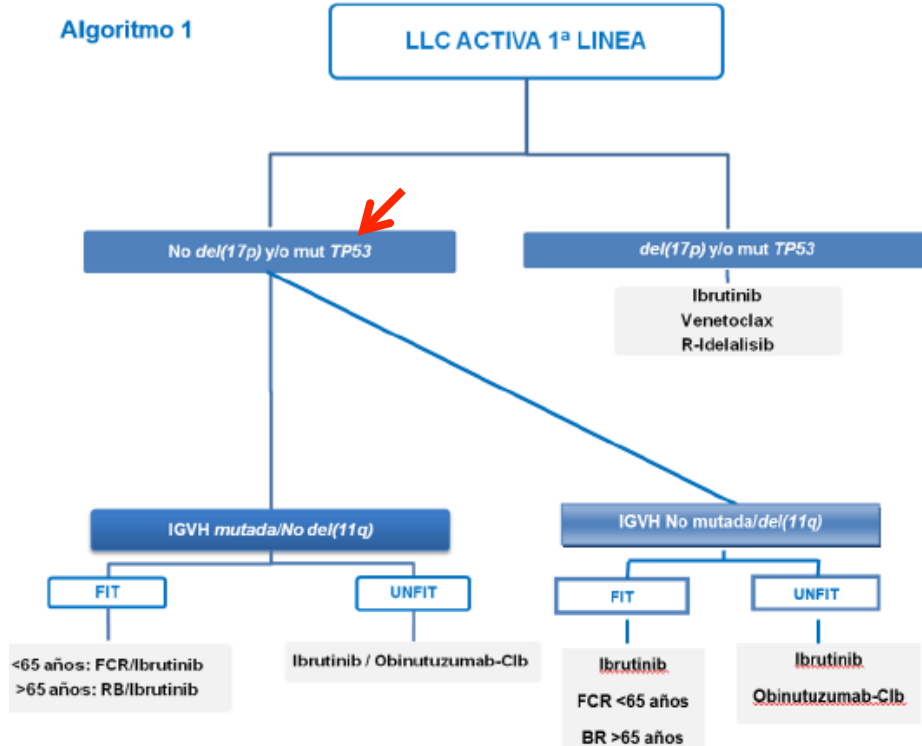
Arsenal terapéutico

- Quimioterapia convencional.
- Anticuerpos monoclonales. Nueva generación.
- Fármacos con diana molecular:
 - inhibidores de la vía del receptor de célula B (BCR-BTK-PI3K): ibrutinib, acalabrutinib , idelalisib...
 - inhibidores de Bcl-2: venetoclax
 - etcétera...
- Células T-CAR.
- Trasplante alogénico de médula ósea.

Guía GELLC

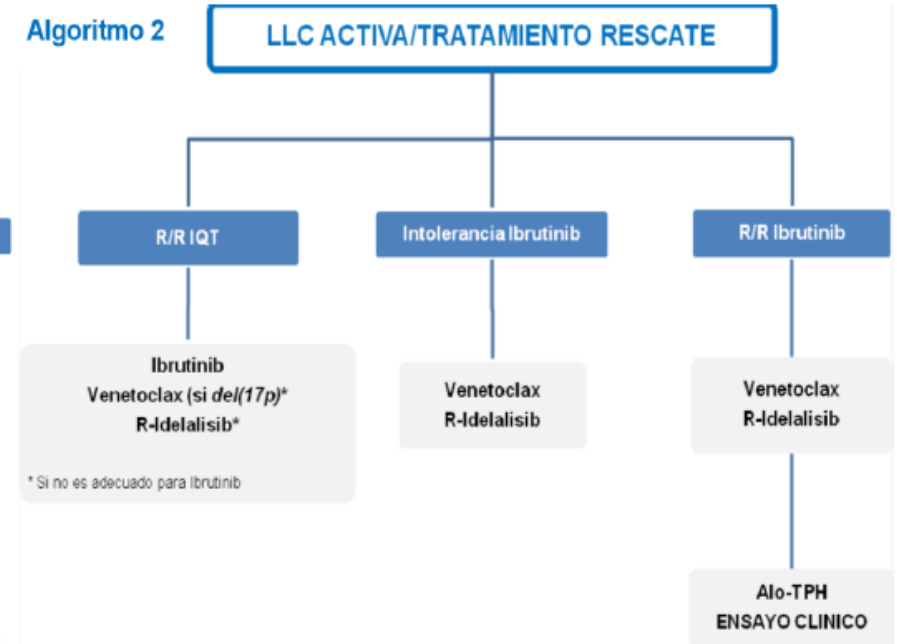
Algoritmo 1

LLC ACTIVA 1ª LINEA



Algoritmo 2

LLC ACTIVA/TRATAMIENTO RESCATE



* Si no es adecuado para Ibrutinib

CLL first line treatment (updated June 2019)

Stage	del(17p) or p53mut	Fitness	IGVH	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive disease	Irrelevant	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Yes	Irrelevant	Irrelevant	Ibrutinib or Venetoclax + Obinutuzumab or Idelalisib + Rituximab (if contraindications for ibrutinib)*
	No	Go go	M	FCR (BR above 65 years) or ibrutinib*
			U	Ibrutinib or FCR (BR above 65 years)*
		Slow go	M	Venetoclax + Obinutuzumab or Chlorambucil + Obinutuzumab or Ibrutinib*
U	Venetoclax + Obinutuzumab or Ibrutinib or Chlorambucil + Obinutuzumab*			

CLL 2L treatment June 2019

Response to 1L Therapy	Fitness	Therapy
Refractory or progress within 3 years	Go go	Change to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib+R, Venetoclax+Rituximab, FCR or BR, Lenalidomide (+R), Alemtuzumab+Dexamethasone, Fludarabine+Alemtuzumab. Discuss consolidation with allogeneic SCT.
	Slow go	Change to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax +Rituximab, Alemtuzumab+Dexamethasone, FCR-lite, BR, Lenalidomide (+R), High-dose rituximab.
Progress after 3 years	All	Repetition of 1L therapy is possible.

TABLE 2 Randomized studies using targeted agents ibrutinib, idelalisib or venetoclax, alone or in combination, as *first or second line* therapy for CLL

Treatment	N	Age ^a	ORR	CR %	PR %	uMRD %	PFS ^b	2y-PFS	2y-OS	Reference
Randomized studies in first line treatment										
Ibrutinib	136	73	86%	4%	82	NA	NR	89%	98%	Burger et al. 2015 ¹⁰⁷
Chlorambucil (CLB)	133	72	35%	2%	22	NA	18.9	34%	85%	
Ibrutinib + rituximab	354	58	NA	NA	NA	NA	NA	3 years: 89%	NA	Shanafelt et al. 2018 ¹⁰⁸
FCR	175	57	NA	NA	NA	NA	NA	3 years: 73%	NA	
Ibrutinib	182	71	93%	7%	NA	1%	NR	87%	90%	Woyach et al. 2018 ¹⁰⁹
Ibrutinib + rituximab	182	71	94%	12%	NA	4%	NR	88%	94%	
BR	183	70	81%	26%	NA	8%	41.0	74%	95%	
Ibrutinib + obinutuzumab	113	70	88%	19%	69%	35%	NR	30 m: 79%	30 m-OS: 86%	Moreno et al. 2019 ¹¹⁰
CLB + obinutuzumab	116	72	73%	8%	66%	25%	19.0	30 m: 31%	30 m-OS: 85%	
Venetoclax + obinutuzumab	216	72	85%	50%	35%	76%	NR	88%	92%	Fischer et al 2019 ¹¹¹
CLB + obinutuzumab	216	71	71%	23%	48%	35%	NR	64%	93%	
Randomized studies in treatment of relapse/refractory CLL										
BR + ibrutinib	289	64	83%	10%	72%	26%	NR	18 m: 79%	3y-OS: 82%	Chanan-Khan et al. ^{112,113}
BR	289	63	68%	3%	65%	6%	13.3	18 m: 24%	3y-OS: 73%	
Venetoclax + rituximab	194	65	92%	8%	84%	62%	NR	85%	92%	Seymour et al. 2018 ¹¹⁴
BR	195	65	72%	4%	69%	13%	17.0	63%	87%	
Idelalisib + rituximab	110	71	81%	0	81%	NA	NR	6 m: 93%	1y-OS: 92%	Furman et al. 2014 ¹¹⁵
Rituximab	110	71	13%	0	13%	NA	5.5	6 m: 46%	1y-OS: 80%	
BR + idelalisib	207	62	70%	1%	69%	NA	20.8	NA	NA	Zelenetz et al. 2017 ¹¹⁶
BR	209	64	45%	0	44%	NA	11.1	NA	NA	

Células T-CAR

BRIEF REPORT

N Engl J Med 2011;365:725-33.

Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia

David L. Porter, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Michael Kalos, Ph.D., Adam Bagg, M.D., and Carl H. June, M.D.

REVIEW ARTICLE

N Engl J Med 2018;379:64-73.

FRONTIERS IN MEDICINE

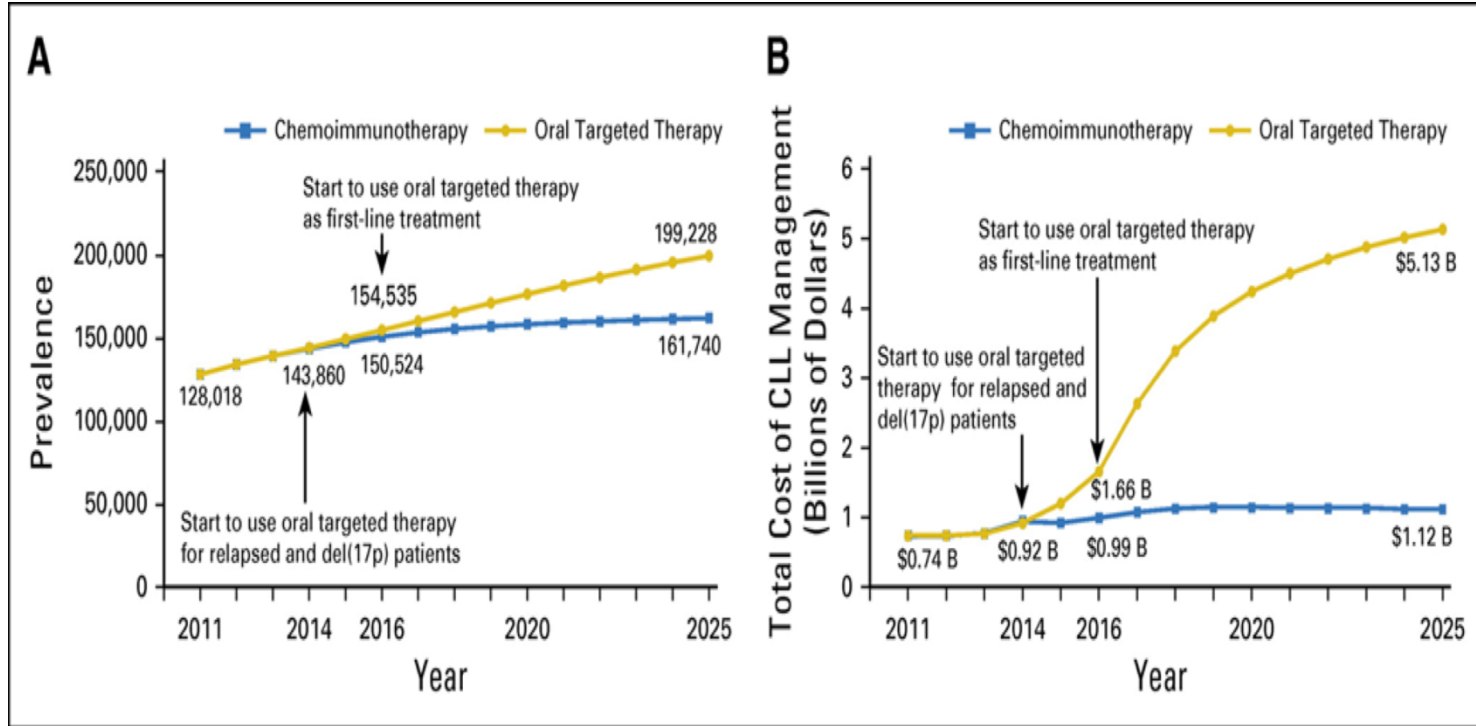
Chimeric Antigen Receptor Therapy

Carl H. June, M.D., and Michel Sadelain, M.D., Ph.D.

Table 1. Responses to CAR T-Cell Therapy.*

Disease	Response Rate <i>percent</i>	Comments	Reference
Leukemia			
B-cell acute lymphoblastic leukemia (in adults)	83–93	High initial remission rates; unresolved issue is whether CAR T-cell therapy is definitive therapy or should be followed by allogeneic hematopoietic stem-cell therapy	Park et al., ³⁵ Davila et al., ³⁶ Turtle et al. ³⁷
B-cell acute lymphoblastic leukemia (in children)	68–90	Approximately 25% of patients reported to have a relapse with CD19-negative or CD19-low leukemia; CD22 CAR T cells may improve survival among some patients with CD19 relapses	Maude et al., ³⁴ Maude et al., ³⁸ Fry et al., ³⁹ Lee et al. ⁴⁰
Chronic lymphocytic leukemia	57–71	Relapse is rare in patients who have a complete response; ibrutinib appears to increase response rates	Porter et al., ⁴¹ Turtle et al. ⁴²
Lymphoma			
Diffuse large B-cell lymphoma	64–86	Approximately 40–50% of patients reported to have a durable complete response	Turtle et al., ⁴³ Kochenderfer et al., ⁴⁴ Schuster et al., ⁴⁵ Neelapu et al. ⁴⁶
Follicular lymphoma	71	At a median follow-up of 28.6 mo, the response was maintained in 89% of patients who had a response	Schuster et al. ⁴⁵
Transformed follicular lymphoma	70–83	A total of 3 of 3 patients with transformed follicular lymphoma had a complete response	Turtle et al., ⁴³ Schuster et al., ⁴⁵ Neelapu et al. ⁴⁶
Refractory multiple myeloma	25–100	B-cell maturation antigen CAR T cells; stringent complete response in approximately 25% of patients	Ali et al., ⁴⁷ Fan et al., ⁴⁸ Berdeja et al. ⁴⁹
Solid tumors			
Glioblastoma	ND	In case report from phase 2 study, complete response on magnetic resonance imaging after intravenous and cerebrospinal fluid administration of CAR T cells; response lasted 7.5 mo	Brown et al. ⁵⁰
Pancreatic ductal adenocarcinoma	17	In one patient with liver metastasis, CAR T-cell treatment produced a complete metabolic response in the liver but was ineffective against the primary pancreatic tumor	Beatty et al. ⁵¹

Problema farmacoeconómico



Gracias por su atención