



Conferencia de consenso

Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica

José A. García Marco^a, Pilar Giraldo Castellano^b, Javier López Jiménez^c, Eduardo Ríos Herranz^{c,d}, José Luis Sastre Moral^e, M. José Terol Casterá^f y Francesc Bosch Albareda^{g,*}, en representación del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

^aServicio de Hematología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^bServicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^cServicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^dServicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^eServicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, España

^fServicio de Hematología y Oncología Clínica, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

^gServicio de Hematología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2013

Aceptado el 25 de abril de 2013

On-line el 3 de julio de 2013

Palabras clave:

Leucemia linfocítica crónica
Síndrome linfoproliferativo crónico
Clorambucilo
Fludarabina
Bendamustina
Rituximab

Keywords:

Chronic lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder
Chlorambucil
Fludarabine
Bendamustine
Rituximab

RESUMEN

La leucemia linfocítica crónica es el síndrome linfoproliferativo crónico más frecuente en nuestro país, existiendo una amplia heterogeneidad en su abordaje clínico. En la actualidad, en España no se dispone de guías de consenso nacionales similares a las publicadas en otros países para su diagnóstico, clasificación pronóstica y tratamiento.

El presente trabajo revisa la evidencia científica actual y aborda cuestiones relacionadas con el diagnóstico, el estudio de extensión, la presencia de comorbilidades y la clasificación de escalas pronósticas, los esquemas de tratamiento habituales estratificados por grupos de riesgo, el tratamiento de las complicaciones asociadas tanto a la enfermedad como a los procedimientos, así como diferentes controversias que rodean a la enfermedad y su tratamiento.

El documento, realizado con la colaboración de expertos nacionales, permite establecer unas recomendaciones de carácter práctico, con su correspondiente nivel de evidencia y grado de recomendación, que facilitarán el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

National guidelines for the management of patients with chronic lymphocytic leukemia

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia is the most common chronic lymphoproliferative disorder in Spain. The clinical management of this entity varies widely. Currently, in Spain, there are no national consensus guidelines, such as those published in other countries, to guide the diagnosis and treatment of this malignancy and the use of prognostic scores.

This article reviews the current scientific literature and addresses issues on the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia, the spread of the disease, the presence of comorbidities, the classification of prognostic scores, the common treatment regimens stratified by risk factors, and the management of complications associated with both the disease and its treatment, as well as the various controversies related to this entity.

This document was drafted with the collaboration of national experts and aims to establish practical guidelines with their corresponding levels of evidence and grades of recommendation to guide the diagnosis, treatment and follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fbosch@vhebron.net (F. Bosch Albareda).

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la neoplasia hematológica más frecuente en los países occidentales. La LLC es poco frecuente antes de los 50 años (incidencia 5/100.000 habitantes/año, menos del 20% de todos los diagnósticos), pero su incidencia aumenta con la edad y lo hace de forma considerable en personas mayores de 70 años, hasta llegar a 30/100.000 habitantes/año. La edad media al diagnóstico es de 68-70 años, es más frecuente en varones que en mujeres (2:1), y entre un 40 y un 50% de los pacientes son mayores de 70 años. Es una enfermedad con un curso clínico muy heterogéneo, y a pesar de que con los tratamientos actuales se consiguen tasas de respuesta elevadas, sigue siendo una enfermedad incurable y la mayoría de los pacientes recaen a lo largo de la evolución de la misma. La falta de un tratamiento curativo, la prolongada secuencia de respuestas-recaídas, así como su prevalencia en poblaciones de edad avanzada con comorbilidades asociadas influyen en la ausencia de tratamientos estándares para cada una de las situaciones que plantea la enfermedad¹⁻³.

El tratamiento de la LLC ha sufrido múltiples cambios en los últimos años. Durante más de 3 décadas el tratamiento estándar ha sido el clorambucilo (Clb), pero en los últimos años se han incorporado los análogos de purinas, solos o en combinación con alquilantes, y más recientemente se han añadido a estas pautas los anticuerpos monoclonales. Este amplio arsenal terapéutico, junto con la heterogeneidad biológica de los pacientes, hace que en estos momentos sea difícil elegir un tratamiento concreto. Estas razones motivan la elaboración de un documento de consenso que sirva de guía al hematólogo general para el tratamiento de los pacientes en la práctica clínica habitual. Este artículo revisa de forma exhaustiva la literatura médica disponible y, con la colaboración de expertos nacionales, identifica las áreas donde existen datos de evidencia clínica contrastada que permitan establecer una actuación estándar. También aborda aquellas áreas donde el nivel de evidencia no es de alto grado y ha sido necesario establecer un consenso basado en la experiencia clínica de los expertos. El resultado del proyecto son unas recomendaciones de carácter práctico, con su correspondiente nivel de evidencia y grado de recomendación, que facilitarán el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con LLC.

El presente documento de consenso ha sido avalado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y por el Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica.

Metodología

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se utilizaron las bases de datos MEDLINE y EMBASE, así como los resúmenes publicados en el congreso anual de la *American Society of Hematology* (2010). Se utilizaron como términos principales *chronic lymphocytic leucemia* o *CLL*, y los siguientes términos secundarios: *practice/treatment guidelines*; *epidemiology (65 + years)*; *epidemiology*; *clinical trials, all (65 + years)*; *clinical trials, all*; *relapse*; *adjuvant treatment*. La búsqueda se limitó a estudios realizados en humanos y al período de tiempo comprendido entre 2000-2011.

De acuerdo con el nivel de evidencia, las referencias obtenidas se clasificaron en:

- Grado 1: estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis.
- Grado 2: estudios clínicos no aleatorizados, estudios retrospectivos con elevado número de pacientes, estudios observacionales o revisiones sistemáticas de la literatura médica.
- Grado 3: casos clínicos, evidencia anecdótica, estudios retrospectivos u observacionales con tamaño muestral pequeño, o revisiones no sistemáticas.

Las referencias bibliográficas se asignaron a los grupos de tratamiento de primera línea, tratamiento de recaídas y tratamientos de soporte. Todas ellas fueron revisadas por el panel de expertos y refrendadas en reuniones locales.

Las recomendaciones que se obtuvieron en dichas reuniones se clasificaron según los criterios del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁴:

- Categoría 1: la evidencia disponible es de calidad alta (grado 1) y existe consenso entre los expertos.
- Categoría 2A: la evidencia disponible es de calidad moderada (grado 2) y existe consenso unánime entre los expertos.
- Categoría 2B: la evidencia disponible es de calidad moderada (grado 2) y no existe consenso unánime entre los expertos.
- Categoría 3: la evidencia disponible es de cualquier grado, pero no existe consenso entre los expertos.

Se obtuvieron un total de 453 referencias: 71 sobre tratamiento de primera línea, 127 sobre tratamiento de segunda línea, 144 sobre tratamiento de soporte o complicaciones, y 111 misceláneas. A partir de esta revisión se definieron algoritmos terapéuticos de consenso entre los distintos grupos de expertos.

Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

Consideraciones generales acerca del tratamiento

Criterios para el inicio del tratamiento

Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa, definida por la presencia de al menos un criterio de las directrices del *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL): fallo medular progresivo originado por desarrollo o empeoramiento de anemia o trombocitopenia; esplenomegalia progresiva o masiva (> 6 cm por debajo del reborde costal); conglomerados adenopáticos de gran tamaño (> 10 cm) o linfadenopatías de crecimiento progresivo; tiempo de duplicación linfocitario ≤ 6 meses o incremento > 50% de la linfocitosis en 2 meses; anemia y/o trombocitopenia autoinmunitarias que no respondan al tratamiento inmunodepresor; pérdida de peso (> 10% en 6 meses), astenia (ECOG > 2), fiebre > 38 °C (sin infección durante > 2 semanas) o sudoración nocturna (> 1 mes). La hiperlinfocitosis aislada o la hipogammaglobulinemia sin infecciones de repetición no son criterios para indicar tratamiento.

Factores predictivos de respuesta al tratamiento

Existen factores pronósticos adversos asociados a la enfermedad que determinan la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Su identificación se considera de interés antes de iniciar cualquier pauta terapéutica. Estos factores incluyen el estadio clínico, los valores séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y de beta-2-microglobulina, y el patrón de infiltración medular. Se considera muy importante determinar mediante técnicas de hibridación *in situ* fluorescente las alteraciones genéticas más frecuentes y las que se asocian a un pronóstico adverso: delección 11q22-q23 y delección 17p13.1. La comprobación del estado mutacional de los genes de las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgHV), al igual que la expresión de ZAP-70 y CD38, tienen un indudable valor pronóstico para estimar la progresión de la enfermedad desde los estadios iniciales y la evaluación de la supervivencia global. Se aconseja que todos los centros tengan disponible esta técnica o mecanismos para solicitarla a otros laboratorios. Los principales factores dependientes de los pacientes que determinan la elección del tratamiento son: edad, estado funcional del paciente según gradación de comorbilidades, respuesta al tratamiento previo y expectativas del paciente.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3797879>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3797879>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)