
ICO-ICS

PRAXI

per al tractament de la leucèmia limfàtica crònica

Actualització gener de 2026

Actualització: octubre de 2025

Revisió interna: octubre de 2025

Revisió externa: gener de 2026

Edicions anteriors:

1a edició: novembre de 2012

2a edició: maig de 2020

ISBN: 978-84-128170-8-9

Creative Commons:



Es recomana referenciar aquesta guia de la següent manera:

Grup de treball *ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic de la leucèmia limfàtica crònica*. Barcelona. Institut Català d'Oncologia.

Professionals a qui va dirigida la guia

Professionals de l'ICO i de l'ICS, oncòlegs mèdics, oncòlegs radioteràpics, facultatius de pal·liatius, professionals d'infermeria, farmacèutics, tant dels centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

Previsió sobre l'actualització de la guia

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

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic de la leucèmia limfàtica crònica

Justificació i objectius

La Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és el resultat d'un acord estratègic entre dues entitats públiques: l'Institut Català de la Salut (ICS) i l'Institut Català d'Oncologia (ICO), amb l'objectiu de garantir una atenció clínica integral als pacients oncològics i de millorar la capacitat del sistema per afrontar els reptes de la medicina de precisió.

Entre els valors que guien les actuacions de l'ICS i de l'ICO destaquen: el posicionament de la ciutadania com a eix central del sistema sanitari, amb els professionals com a peça clau de l'organització; el compromís amb la sostenibilitat econòmica i social; la simplificació organitzativa; el foment del diàleg i la transparència; l'atenció integral a les persones; i la integració activa, respectuosa i responsable en el sistema sanitari de Catalunya.

Actualment, el tractament oncològic està experimentant canvis significatius, amb la incorporació de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques. En aquest sentit, cal garantir el millor ús possible dels recursos disponibles, basant-se en l'evidència científica més sòlida. El gran repte actual és avaluar aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència, acompanyat d'un esforç constant d'anàlisi dels resultats obtinguts.

En aquest marc, un dels objectius clau de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és assolir un lideratge clínic sòlid, sustentat en un model basat en el consens professional i en la capacitat de col·laboració entre els diferents centres. Les Guies de Pràctica Clínica (GPC) són una eina fonamental per tal de garantir una atenció basada en l'evidència i mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per aquest motiu, el seu desenvolupament, la seva implementació i l'avaluació de resultats es consideren essencials per a una pràctica clínica rigorosa basada en l'evidència. A més, les GPC són un component clau del diàleg terapèutic amb el pacient, ja que afavoreixen una presa de decisions compartida. En el nostre entorn, aquestes guies es coneixen com a guies terapèutiques de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica, també anomenades ICO-ICSPraxis.

El punt de partida de les guies conjuntes ICO-ICS són les ICOPraxis, les guies terapèutiques desenvolupades per l'ICO entre els anys 2007 i 2016. L'any 2007, la direcció de l'ICO va decidir iniciar l'elaboració de les GPC pròpies, a partir de les oncoguies catalanes existents. La particularitat de les ICOPraxis era la recerca del consens entre els professionals de l'ICO, amb el suport del màxim nivell d'evidència científica disponible. Dos dels seus principals objectius, i també una de les raons de la seva creació, eren reduir la variabilitat en el tractament dels pacients de l'ICO i, com a conseqüència, facilitar la comunicació dels resultats globals en la pràctica clínica habitual. Des de la seva creació, les ICOPraxis han estat una eina molt útil tant per a la gestió clínica com per a l'avaluació i la incorporació de noves tecnologies, així com per a la gestió del coneixement. L'any 2016, s'hi van incorporar els centres de l'ICS, i a partir de d'aleshores, les guies van passar a denominar-se ICO-ICSPraxis.

Des del 2021, altres hospitals de Catalunya s'han anat incorporant progressivament a l'elaboració de les guies, fet que ha reforçat el consens i ha enriquit els acords assolits. En algunes guies, la participació ha arribat a cobrir fins al 80 % de l'àrea d'atenció oncològica i hematològica de Catalunya.

Gràcies a la implicació de tot el personal professional de la institució i dels altres centres participants, s'han elaborat 18 guies i s'han dut a terme diverses actualitzacions, amb la participació de més de 400 professionals.

Les guies ICO-ICSPraxis han tingut una gran acollida i no només s'han consolidat com una eina fonamental dins de la institució, sinó que també s'han convertit en una peça clau per orientar els resultats en salut.

Els principals objectius d'aquesta ICO-ICSPraxi són:

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

Descripció de la condició clínica objecte de la GPC

La leucèmia limfàtica crònica (LLC) és una proliferació clonal de limfòcits B madurs que afecta la medulla òssia, la sang perifèrica, els ganglis limfàtics i la melsa. ¹⁻⁴

La LLC és la leucèmia més freqüent en l'adult, amb una prevalença de 3,5 casos per cada 10.000 habitants i una incidència anual de 3-4 casos nous per cada 100.000 habitants. S'estima que a Catalunya es diagnostiquen aproximadament 300 nous casos de LLC a l'any.

Afecta principalment persones a partir dels 50 anys, i el 80 % dels casos es diagnostiquen en pacients de més de 60 anys. La majoria dels pacients són homes, amb una ràtio home: dona de 2:1.

La mitjana d'edat en el moment del diagnòstic és de 72 anys; no obstant això, molts pacients no requereixen tractament fins a l'aparició de signes de malaltia activa, fet que comporta que la mitjana d'edat en el moment d'iniciar el tractament sigui encara més elevada.

Durant molts anys, els tractaments d'immunoquimioteràpia (IQT) més eficaços per a la LLC no es podien administrar a la majoria dels pacients, d'edat avançada i amb comorbiditats, a causa de la seva elevada toxicitat. Amb la introducció de noves molècules, principalment els inhibidors de la tirosina-cinasa de Bruton (iBTK) i els inhibidors de BCL-2 (iBCL-2), l'escenari terapèutic de la LLC va canviar radicalment. Els assaigs clínics amb aquests fàrmacs van incloure finalment cohorts de pacients de més edat i amb comorbiditats, i van demostrar una eficàcia superior a la de la IQT, juntament amb un perfil de seguretat més favorable. Al llarg dels darrers 10 anys, aquestes dues famílies de fàrmacs han anat substituint progressivament la IQT, fet que ha suposat un canvi rellevant en el maneig dels pacients amb LLC.

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de leucèmia limfàtica crònica.

Equip de desenvolupament de la guia

Autors

Carla Alonso Martínez. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Marc Bitlloch Obiols. Farmacèutic especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona. Badalona.

Salomé Cañizares Paz. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet.

David Conde Estévez. Farmacèutic especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona.

Janilson Do Nascimento. Hematòleg clínic. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Tarragona i Terres de l'Ebre. Tarragona.

Tomas García Cerecedo. Hematòleg clínic. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Eva Gimeno Vázquez. Hematòloga clínic. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. Barcelona.

Marta Julià Arenas. Hematòloga clínic. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Badalona. Badalona.

Maria López Brunsó. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Girona. Girona.

Ana Carla d'Oliveira Ramos. Hematòloga clínic. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Judith Rius Perera. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

María Ángeles Roch Ventura. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Joan XXIII. Tarragona.

Marta Rodríguez Luaces. Hematòloga clínic. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Tarragona i Terres de l'Ebre. Tarragona.

Josep Maria Roncero. Hematòleg clínic. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Girona. Girona.

Àngel Serna Pareja. Hematòleg clínic. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Coordinació

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del projecte ICO-ICSPraxis. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO.

Ana Carla d'Oliveira Ramos. Hematòloga clínic. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Suport editorial

Marta Fontanet Bassas. Suport tècnic i de gestió. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Col·laboradors

Pedro Moliner. Cardiòleg. Coordinador de la Unitat de Cardio-Oncologia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Xarxa d'Atenció Farmacèutica

Membres:

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Silvia Armengol i Núria Bosacoma. **Hospital de Figueres:** Virginia Gol i Ferran Bosacoma. **Corporació Blanes-Calella:** Julia García, P. Pena i Eva Martínez. **IAS:** Dolors Malla i Rosa Sacrest. **ICO-Girona:** Jordi Rubió, David Gallardo, Maria López, Nuri Quer i Gemma Viñas. **Hospital d'Olot:** Irina Aguilar i Pilar Alemany. **Hospital Municipal de Badalona:** Nieves Muro i Begoña Pascua. **Hospital Esperit Sant:** E. Fernández i Míriam Maroto. **Hospital de Mataró:** M. Plensa, Laia Pérez i Laura Puntí. **ICO-Badalona:** Javier Grau, Marta Munné, Juan Manuel Sancho i Elisabeth Mompradé. **Hospital de Garraf i Hospital de Vilafranca:** M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Gloria Alba i Marcel·la Camps. **Hospital d'Igualada:** Silvia Mendiola i Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa i Berta Gracia. **ICO Dir:** Maica Galán, Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa i Elena Cabezudo. **Hospital de Martorell:** Mónica Estelrich, Eva Sánchez i Marta Martí. **Hospital Joan XXIII:** Maria Vuelta, Laura Canadell i Josep Sarrà. **Hospital de Tortosa:** Esther Julián. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Hospital Santa Tecla:** Laia Martínez i Adrià Riera. **El Vendrell:** Cristina Gómez. **Pla Director d'Oncologia:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Carles Llop, Mònica Palacios, Jordi Peláez, Miriam Vidal, Miquel Cotaina, Jordi Xirinachs, Anna Coma i Rita Puig. **ICO Corporatiu:** Agustí Albalat, Francesc Soler, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Olalla Montero i Montse Rey.

Revisors externs

Ana Muntañola Prat. Hematòloga clínica. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Maria José Terol Castera. Hematòloga clínica. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Clínic de València. València.

Responsables de l'àrea d'evidència

Francesc Soler Rotllant. Direcció del Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Direcció del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia.

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

Responsables de Direcció

Joan Maria Brunet Vidal. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Maica Galán Guzman. Directora clínica. Xarxa de l'ICO-L'Hospitalet, Tarragona i Terres de l'Ebre. Institut Català d'Oncologia.

Xavier Grau Cat. Director clínic. Xarxa de Badalona. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Rubió Casadevall. Director clínic. Xarxa de Girona. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interessos

Els autors han fet una declaració de conflicte dels interessos.

No hi ha hagut cap finançament extern i les entitats que financen l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

Fonts consultades	Enllaços
National Guideline Clearinghouse	Enllaç a National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Enllaç a Guíasalut
Guidelines International Network (GIN)	Enllaç a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enllaç a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enllaç a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enllaç a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enllaç a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enllaç a Cancer Care Ontario
ESMO	Enllaç a l'ESMO
ASCO	Enllaç a l'ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Enllaç a l'Agency for Health Research and Quality
Guia de GELTAMO per al LDCBG 2022	Enllaç a Geltamo

Bases de dades

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

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

Les diferents preguntes clíniques relacionades amb la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix distribuir els fonaments de les recomanacions en dues escales: el nivell d'evidència i el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO⁵

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència com a mínim d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metanàlisi d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Evidència com a mínim d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metanàlisi d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos-control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions experts.

Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt quant a l'eficàcia amb benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat quant a l'eficàcia, però amb un benefici clínic limitat. Generalment recomanat.
C	Evidència insuficient quant a l'eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos i costos). Opcional.
D	Nivell d'evidència moderat (o evidència no consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

Llistat d'abreviatures

ABVD	Combinació d'adriamicina, bleomicina, vinblastina i dacarbazina
AHAI	Anèmia hemolítica autoimmune
APSV	Aplàsia pura de sèrie vermella
BCR	Receptor del limfòcit B
BCRi	Inhibidors de la via del receptor del limfòcit B
BR	Combinació de bendamustina i rituximab
CAI	Citopènies autoimmunes
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
ECG	Electrocardiograma
EMA	Agència Europea del Medicament
MMR	Malaltia mínima residual
MMRi	Malaltia mínima residual indetectable
FCR	Combinació de fludarabina, ciclofosfamida i rituximab
FISH	Hibridació fluorescent <i>in situ</i>
GPC	Guies de Pràctica Clínica
HR	<i>Hazard ratio</i>
iBCL-2	Inhibidor de BCL-2
iBTK	Inhibidors de la tirosina-cinasa de Bruton
ICO	Institut Català d'Oncologia
ICS	Institut Català de la Salut
IGHV	Regió variable de la cadena pesada de les immunoglobulines
IGHV-M	IGHV mutada
IGHV-NM	IGHV no mutada
IQT	Immunoquimioteràpia
LBM	Limfocitosi B monoclonal
LDCBG	Limfoma difús de cèl·lules B grans
LDH	Lactat-deshidrogenasa
LLC	Leucèmia limfàtica crònica
LLC r/r	LLC en recaiguda o refractària
LLP	Limfoma limfocític petit
LNH	Limfoma no Hodgkin

Llistat d'abreviatures

MECH	Malaltia de l'empelt contra l'hoste
NAI	Neutropènia autoimmune
NGS	Seqüenciació de nova generació
OMS	Organització Mundial de la Salut
PCD	Prova de Coombs directa
PCV20	Vacuna antipneumocòccica conjugada 20-valent
PET-TC	Tomografia per emissió de positrons amb tomografia computada
PTI	Trombocitopènia immune
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
SG	Supervivència global
SLC	Síndrome d'alliberament de citocines
SLP	Supervivència lliure de progressió
SLR	Supervivència lliure de recaiguda
SLT	Síndrome de lisi tumoral
SNS	Sistema Nacional de Salut
TPH	Trasplantament de progenitors hematopoètics
TR	Transformació a Richter
TRG	Taxa de resposta global
TRO	Taxa de resposta objectiva
TTNT	Temps fins al següent tractament
VenR	Combinació de rituximab i venetoclax
VHB	Virus de l'hepatitis B
VHIO	Vall d'Hebron Institut d'Oncologia
VHS	Virus herpes simple
VVZ	Virus de la varicel·la-zòster

Índex

A. Leucèmia limfàtica crònica	13
A.1 Presentació clínica i estudi diagnòstic recomanat	13
A.1.1 Leucèmia limfàtica crònica	13
A.1.2 Limfocitosi B monoclonal	13
A.1.3 Limfoma limfocític pur	13
A.1.4 Prevalença i incidència	14
A.1.5 Presentació clínica i estudi diagnòstic recomanat	14
A.2 Estadiatge i factors pronòstics	15
A.2.1 Factors pronòstics	17
A.2.2 Alteracions cromosòmiques	18
A.3 Criteris d'inici del tractament	20
A.4 Criteris de resposta, recaiguda i malaltia refractària	21
B. Tractament de primera línia	24
B.1 Tractament fins a progressió	25
B.1.1 Pacients amb mutació de TP53 o deleció 17p	25
B.1.2 Pacients sense mutació TP53 ni deleció 17p	26
B.2 Tractament de durada finita	28
B.2.1 Pacients amb mutació TP53 o deleció 17p	28
B.2.2 Pacients sense mutació TP53 o deleció 17p	29
C. Tractament de segona línia i línies posteriors	43
C.1 Recaiguda després d'immunoquimioteràpia	43
C.2 Recaiguda després d'inhibidors BTK	52
C.2.1 Pacients intolerants a un iBTK	52
C.2.2 Pacients refractaris o en recaiguda després d'un iBTK	53
C.3 Recaiguda després d'inhibidors BCL-2	57
C.3.1 Pacients en progressió després d'un esquema amb venetoclax + rituximab	57
C.3.2 Pacients en progressió després d'un esquema de tractament amb obinutuzumab i venetoclax	57
C.3.3 Pacients en progressió després de tractament amb venetoclax en monoteràpia contínua	58
C.4 Recaiguda després d'inhibidors de BTK i BCL-2	60
D. Paper del trasplantament i altres teràpies	66
D.1 Trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics	66
D.1.1 Noves teràpies	66
D.1.2 Indicacions de TPH al·logènic en l'era dels inhibidors de BTK i BCL-2	67
D.2 Teràpia CAR-T	68
D.2.1 Lisocabtagèn maraleucel (liso-cel)	68
D.2.2 Tisagenlecleucel (tisa-cel)	68
D.2.3 Axicabtagèn ciloleucel (axi-cel)	68
D.2.4 Brexucabtagèn autoleucel (brexu-cel)	69
D.2.5 Varnimcabtagèn autoleucel (var-cel)	69

E. Complicacions	70
E.1 Citopènies autoimmunes	70
E.1.1 Anèmia hemolítica autoimmune	70
E.1.2 Trombocitopènia immune	71
E.1.3 Aplàsia pura de sèrie vermella	71
E.1.4 Neutropènia autoimmune	72
E.2 Transformació a Richter	74
E.2.1 Tractament del pacient amb transformació a Richter tipus LDCBG	74
E.2.2 Tractament del pacient amb transformació a Richter tipus Hodgkin	74
F. Mesures de suport	78
F.1 Maneig cardiovascular de pacients tractats amb iBTK	78
F.2 Síndrome de lisi tumoral secundària a venetoclax	78
F.3 Profilaxi de les complicacions infeccioses i de la hipogammaglobulinèmia. Vacunació	81
F.3.1 Vacunació	81
F.3.2 Profilaxi en tractaments amb teràpies dirigides	84
F.3.3 Hipogammaglobulinèmia	85
Annex I. Seguiment	87
Annex II. Esquemes de tractament	90
Annex III. Proposta d'indicadors per a l'avaluació del seguiment dels resultats	93
Bibliografia	94

A. Leucèmia limfàtica crònica

A.1 Presentació clínica i estudi diagnòstic recomanat

A.1.1 Leucèmia limfàtica crònica

La leucèmia limfàtica crònica (LLC) és un trastorn limfoproliferatiu crònic (neoplàsia limfoide) que es caracteritza per l'acumulació progressiva de limfòcits funcionalment incompetents, generalment d'origen monoclonal.⁶

La morfologia de les cèl·lules de la LLC s'avalua mitjançant frotis o extensió de sang perifèrica. Aquestes extensions mostren limfòcits de mida petita, d'aspecte madur, amb marges citoplasmàtics irregulars i escàs citoplasma, un nucli dens sense nuclèol i cromatina parcialment condensada (cromatina grumollosa). És freqüent i característic observar taques cel·lulars o ombres nuclears de Grumprecht, com a conseqüència de la fragilitat de la membrana cel·lular dels limfòcits durant la preparació de l'extensió.⁷

Segons les guies establertes per la iwCLL, el diagnòstic requereix la confirmació de la presència de $\geq 5 \times 10^9/L$ limfòcits B clonals en sang perifèrica durant almenys 3 mesos, juntament amb un immunofenotip característic.⁸

Pel que fa a l'immunofenotip, la definició de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) de l'any 2017 considera com a fenotip diagnòstic l'expressió dels marcadors pan-B CD19, CD20, CD22 i CD79b, amb una disminució característica de la intensitat d'expressió i restricció d'una de les cadenes lleugeres, a més de l'expressió dels marcadors CD5, CD23, CD43 i CD200.⁹⁻¹⁰ Hi ha casos atípics que inicialment no expressen aquests marcadors o presenten una expressió feble de CD5 i/o CD23.¹¹

A.1.2 Limfocitosi B monoclonal

La limfocitosi B monoclonal (LBM) és una condició que es caracteritza per la presència de menys de $5 \times 10^9/L$ cèl·lules B clonals a la sang perifèrica, amb limfòcits de morfologia i immunofenotip compatibles amb LLC, en absència de signes clínics o símptomes d'un trastorn limfoproliferatiu crònic de cèl·lules B.¹²

Es distingeixen dos tipus de LBM:

- 1) LBM de baix recompte ($< 0,5 \times 10^9/L$), que rarament evoluciona a LLC.
- 2) LBM d'alt recompte ($> 0,5 \times 10^9/L$), que pot evolucionar a LLC.¹³

A.1.3 Limfoma limfocític pur

Es tracta de la mateixa entitat que la LLC, però amb una presentació clínica diferent. En aquest cas, el pacient presenta adenopaties i/o visceromegàlies, amb menys de $5 \times 10^9/L$ limfòcits B monoclonals a la sang perifèrica, amb un fenotip compatible amb LLC i sense citopènies secundàries a infiltració medul·lar. En aquest context, és recomanable confirmar el diagnòstic mitjançant biòpsia ganglionar sempre que sigui possible.¹⁴

A.1.4 Prevalença i incidència

La LLC és la forma més freqüent de leucèmia en els adults dels països occidentals, tant en termes d'incidència com de prevalença, i representa aproximadament el 30 % de les leucèmies.¹⁵

La LLC és més freqüent en homes que en dones, amb una proporció home:dona de 2:1.⁶ Es considera una malaltia pròpia d'adults d'edat avançada, amb una mitjana d'edat en el moment del diagnòstic de 72 anys, si bé al voltant del 10 % dels pacients són menors de 55 anys. D'altra banda, la incidència augmenta clarament amb l'edat, fins a més de 30 casos per 100.000 habitants i any en pacients de més de 80 anys.¹¹

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) va analitzar la incidència de les neoplàsies limfoides entre els anys 2002 i 2013, observant-se una taxa d'incidència crua de 4,92 i una taxa estandarditzada per edat de 5,61 per cada 100.000 habitants i any. Existeix una susceptibilitat genètica heretada per a la LLC, amb un risc entre sis i nou vegades més gran en els familiars de pacients amb LLC.¹⁶

A.1.5 Presentació clínica i estudi diagnòstic recomanat

En la majoria dels casos, el diagnòstic de la LLC és una troballa casual en un hemograma realitzat com a part d'un control rutinari, i el pacient es troba asimptomàtic en el moment del diagnòstic.

El curs clínic és molt variable i abasta des d'una malaltia asimptomàtica i indolent, que pot no requerir mai tractament (aproximadament en el 30 % dels pacients), fins a una malaltia activa que pot conduir a limfocitosi progressiva, citopènies (anèmia, neutropènia i trombocitopènia), limfadenopaties, hepatoesplenomegàlia, símptomes B (pèrdua de pes, sudoració nocturna i febre), fatiga, infeccions recurrents o complicacions autoimmunes. Aquestes complicacions autoimmunes, principalment la trombocitopènia immune o l'anèmia hemolítica, es poden presentar en absència d'altres signes de progressió de la LLC i sense reflectir una alteració en la història natural de la malaltia ni en el pronòstic.¹⁷

A.1.5.1 Estudi diagnòstic recomanat

Una anamnesi i una exploració clínica adequades són imprescindibles en el moment del diagnòstic, especialment per identificar símptomes clínics, objectivar la presència d'adenopaties i la presència de visceromegàlies.

Es recomana realitzar un hemograma complet i un estudi bioquímic que inclogui la funció renal i hepàtica, la lactat-deshidrogenasa (LDH), la beta-2-microglobulina (β 2-m), el proteinograma, la determinació d'immunoglobulines i les serologies virals de l'hepatitis B, l'hepatitis C i el VIH.

L'immunofenotip és fonamental per al diagnòstic. El patró immunofenotípic típic és el següent: CD19, CD5, CD23 i CD200 positius; FMC7 negatiu; i CD20, CD79b, CD22 i IgL positius febles o negatius. En els casos amb immunofenotip atípic (CD20, CD22 i CD79b intensos; CD23 negatiu; FMC7 positiu o CD200 negatiu), s'ha de fer el diagnòstic diferencial amb el limfoma de cèl·lules del mantell. En aquests casos, es recomana l'estudi del reordenament CCND1/IgH (t11;14) mitjançant hibridació fluorescent *in situ* (FISH). L'expressió de CCND1 i SOX11 pot ser d'utilitat diagnòstica.^{11,18}

En alguns casos, cal fer el diagnòstic diferencial amb altres síndromes limfoproliferatives de cèl·lules B, com el limfoma fol·licular, el limfoma limfoplasmocític i el limfoma marginal esplènic. En aquests casos, l'expressió diferencial de CD10, CD43, CD25 i CD103 pot ser d'ajuda. Si es disposa d'estudi histològic, es pot sol·licitar l'expressió de LEF1 (*lymphoid enhancer-binding factor 1*) en cas de dubtes diagnòstics.

Encara que no es requereix un examen de medul·la òssia per al diagnòstic, se'n recomana la realització per a l'avaluació de citopènies sense causa clara o en presència d'un immunofenotip no concloent.^{11,16,18}

La realització de proves radiològiques en el moment del diagnòstic no és una recomanació ferma, llevat que el pacient presenti símptomes o tingui indicació de tractament en el context d'assaigs clínics o hagin de rebre algunes teràpies dirigides, com els inhibidors de BCL-2, poden requerir una profilaxi de la síndrome de lisi tumoral diferent en funció de la mida de les adenopaties i de les visceromegalies.^{11,18}

A.2 Estadiatge i factors pronòstics

Hi ha dos sistemes àmpliament acceptats per al seu ús, tant en la pràctica clínica com als assaigs clínics: les classificacions de Rai i de Binet. Tots dos es basen en dades provinents de l'exploració física i de paràmetres de laboratori, sense requerir tècniques d'imatge. Aporten informació relativa a la càrrega tumoral i al pronòstic dels pacients, però no permeten identificar els pacients amb un comportament agressiu, especialment en estadis inicials, ni predir la possible resposta a un determinat tractament.¹⁹

Estadiatge de Rai²⁰

Aquest sistema d'estadiatge classifica la leucèmia en diferents estadis, del 0 al IV, en funció de la presència o absència de determinades alteracions.

- **Estadi 0.** Limfocitosi sense adenopaties, visceromegalies o citopènies.
- **Estadi I.** Limfocitosi amb adenopaties.
- **Estadi II.** Limfocitosi amb hepatomegàlia i/o esplenomegàlia amb o sense adenopaties.
- **Estadi III.** Limfocitosi amb Hb < 110 g/L* amb o sense adenopaties/organomegàlia.
- **Estadi IV.** Limfocitosi amb plaquetes < 100 x 10⁹/L amb o sense adenopaties/organomegàlia.

* Nota: el llindar de la concentració d'hemoglobina (Hb) varia entre els estadiatges de Rai i de Binet.

Estadiatge de Binet⁹

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

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

1. Cap i coll, inclòs l'anell de Waldeyer (es consideren com una sola àrea, encara que hi hagi més d'una regió ganglionar afectada).
2. Axil·les (les dues axil·les compten com una sola àrea).
3. Regions inguinals (ambdues regions compten com una sola àrea).
4. Esplenomegàlia palpable.
5. Hepatomegàlia palpable.

Estadi A. \geq Hb 100 g/L i plaquetes $\geq 100 \times 10^9/L$, amb ≤ 2 àrees ganglionars afectades.

Estadi B. Hb ≥ 100 g/L i plaquetes $\geq 100 \times 10^9/L$, amb ≥ 3 àrees ganglionars afectades.

Estadi C. Tots els pacients que presentin Hb < 100 g/L i/o plaquetes $< 100 \times 10^9/L$.

Taula 1. Sistema d'estadiatge clínic de Rai i Binet. ESMO 2020.¹¹

SISTEMA	ESTADI	CRITERI	SUPERVIVÈNCIA*
Rai			
Baix risc	0	Limfocitosi	> 15 anys
Risc intermedi	I	Adenopaties	5-8 any
	II	Hepatomegàlia i/o esplenomegàlia	
Alt risc	III	Hemoglobina < 11 g/dL	3-5 anys
	IV	Plaquetes $< 100 \times 10^9/L$	
Binet			
Baix risc	A	≤ 2 àrees ganglionars afectades	> 15 anys
Risc intermedi	B	≥ 3 àrees ganglionars afectades	6-8 anys
Alt risc	C	Hemoglobina < 10 g/dL o Plaquetes $< 100 \times 10^9/L$	3-5 anys

*Supervivència estimada

A.2.1 Factors pronòstics

Hi ha un gran nombre de biomarcadors que poden aportar informació pronòstica addicional als sistemes d'estadiatge de Rai i de Binet. Entre els més rellevants hi ha l'estat mutacional del gen de la regió variable de la cadena pesada de les immunoglobulines (IGHV) i la presència de deleció del cromosoma 17p (del[17p]) i/o mutacions del gen TP53.¹⁹

Si bé actualment no s'utilitza de manera rutinària en la pràctica clínica, l'índex pronòstic CLL-IPI, desenvolupat a partir de les dades d'aproximadament 4.500 pacients tractats en l'era de la quimioteràpia, aporta informació en termes de supervivència en pacients tractats amb IQT. No obstant això, fins ara no ha demostrat utilitat en el context dels nous tractaments dirigits contra dianes específiques.

Taula 2. IPI-LLC.¹³

Factors predictius de supervivència		Puntuació
Edat > 65 anys		1
Estadi clínic Rai > 0		1
Mutació de TP53/del(17p)		4
IGHV-NM		2
Beta-2-microglobulina > 3,5 mg/dL		2
Grups de risc	Puntuació de factors de risc	SG a 5 anys
Baix	0–1	93 %
Intermedi	2–3	79 %
Alt	4–6	64 %
Molt alt	7–10	23 %

IGHV-NM: IGHV no mutada; **SG**: supervivència global.

Tenint en consideració els diferents factors pronòstics, aquests es poden classificar en tres grans grups:

Factors associats a la malaltia

- **Marcadors sèrics de mal pronòstic:** nivells elevats de LDH i β 2-m.
- **IGHV:**
 - IGHV-M (IGHV mutada) (homologia amb la línia germinal < 98 %): pronòstic favorable.
 - IGHV-NM (IGHV no mutada) (homologia amb la línia germinal \geq 98 %): pronòstic desfavorable.
- **Citometria de flux:** expressió de CD38 (\geq 30 %) i/o CD49d (> 30 %): pronòstic desfavorable.
- **FISH**

Desfavorable	Neutral	Favorable
del(11q) (gen ATM)	Cariotip normal	del(13q) com a única anomalia
del(17p) (gen TP53)	Trisomia 12 (+12)	

- Citogenètica convencional (amb estimulació específica): el cariotip complex (\geq 3 o \geq 5 alteracions cromosòmiques) s'associa a un pronòstic desfavorable, independentment de la presència d'alteracions en el gen TP53.²¹
- **Mutacions genètiques:**
 - Pronòstic desfavorable: mutacions de TP53, ATM, NOTCH1, SF3B1, EGR, BIRC3 i POT1.
 - Pronòstic favorable: mutacions de MYD88.

Resposta al tractament previ i durada de la resposta

Recaiguda inferior a 24–36 mesos: pronòstic desfavorable.

A.2.2 Alteracions cromosòmiques

Alteracions cromosòmiques i moleculars a la sang perifèrica

L'anàlisi de les alteracions cromosòmiques en la LLC es basa en dues tècniques ben establertes: el cariotip convencional i l'estudi mitjançant FISH.

El cariotip convencional, després de l'estimulació adequada *in vitro* de les cèl·lules de la LLC, ha permès millorar la fiabilitat dels estudis citogenètics. Mitjançant aquesta metodologia es poden identificar aberracions cromosòmiques addicionals de possible rellevància pronòstica. Així mateix, el cariotip en metafase amb estimulació ha demostrat que les cèl·lules leucèmiques amb un cariotip complex (és a dir, amb més de 3 anomalies cromosòmiques) poden associar-se a un pronòstic advers.¹⁸

La tècnica de FISH permet l'estudi dels cromosomes en el període previ a la divisió cel·lular (interfase). Les quatre alteracions cromosòmiques principals detectades mitjançant FISH en la LLC són la deleció 13q (present en aproximadament el 55 % dels casos), la deleció 11q, que afecta el gen ATM (18 %), la trisomia 12 (16 %) i la deleció 17p, que afecta el gen TP53 (7 %).

A més, tant la FISH com el cariotip convencional poden contribuir al diagnòstic diferencial entre la LLC i altres malalties limfoproliferatives que presenten anomalies cromosòmiques característiques diferents, com ara la translocació t(11;14), habitualment associada al limfoma de cèl·lules del mantell.

Els estudis moleculars a la sang perifèrica recomanats pel seu impacte pronòstic inclouen l'anàlisi de mutacions del gen TP53 i la determinació de l'estat mutacional del gen IGHV.

Les alteracions del gen TP53, ja sigui en forma de mutacions puntuals o de deleció 17p, constitueixen no només un factor pronòstic ben establert, sinó també un factor predictiu de resposta al tractament, atès que s'associen a un comportament diferencial segons les diferents estratègies terapèutiques disponibles. Per aquest motiu, es recomana que tots els centres que diagnostiquin LLC incorporin l'estudi de mutacions de TP53 a la seva pràctica molecular rutinària abans d'iniciar cada línia de tractament, tant en primera línia com en línies posteriors, preferiblement mitjançant tècniques de seqüenciació de nova generació (NGS).²² La incidència d'aquestes alteracions és baixa en el moment del diagnòstic (5–8 %), però augmenta amb l'evolució clonal de la malaltia i arriba al 20–30 % en situació de recaiguda.

L'anàlisi de l'estat mutacional d'IGHV és igualment rellevant abans d'iniciar la primera línia de tractament i roman estable al llarg de l'evolució de la malaltia.^{11,18} Aquesta anàlisi informe sobre l'origen cel·lular de la LLC i permet diferenciar dos grups de pacients amb LLC: aquells amb IGHV-NM, amb una identitat amb la seqüència germinal igual o superior al 98 %, i aquells amb IGHV-M, amb una identitat inferior al 98 %.

L'estat mutacional d'IGHV té valor pronòstic, ja que els pacients amb LLC IGHV-NM presenten un temps més curt fins a requerir tractament i un temps lliure de progressió inferior.^{18,23}

En les guies terapèutiques actuals, tant la presència d'alteracions de TP53/del(17p) com l'estat mutacional d'IGHV orienten les recomanacions terapèutiques basades en l'eficàcia. A aquestes consideracions cal afegir la valoració de la situació clínica, les comorbiditats i les preferències del pacient.^{11,16}

A.3 Criteris d'inici del tractament

En els pacients amb malaltia activa s'ha d'iniciar tractament, tant en primera línia com en situació de recaiguda, sempre que es compleixi almenys un dels criteris següents:

1. **Síntomes relacionats amb la malaltia:**
 - Pèrdua de pes no intencionada ≥ 10 % del pes corporal en un període de 6 mesos.
 - Astènia significativa, amb un estat funcional ECOG ≥ 2 , atribuïble a la malaltia i que interfereixi amb les activitats de la vida diària.
 - Febre ≥ 38 °C, mantinguda durant més de 2 setmanes, sense causa infecciosa que la justifiqui.
 - Sudoració nocturna durant > 1 mes sense causa infecciosa que la justifiqui.
2. **Adenopaties voluminoses** (> 10 cm de diàmetre) o **adenopaties de creixement progressiu o simptomàtiques**.
3. **Esplenomegàlia gegant** (> 6 cm per sota de la marge costal) o **esplenomegàlia progressiva o simptomàtica**.
4. **Limfocitosi progressiva** (increment del 50 % en un període de 2 mesos) o **un temps de duplicació limfocitària < 6 mesos** (increment > 100 % en menys de 6 mesos), aplicable quan el recompte de limfòcits és superior a $30 \times 10^9/L$. Cal excloure altres causes que puguin justificar l'augment del recompte limfocitari: infeccions, tractament amb esteroides, etc.
5. **Signes d'insuficiència medul·lar progressiva:** aparició o empitjorament de l'anèmia (habitualment hemoglobina < 100 g/L) o trombocitopènia (habitualment plaquetes $< 100 \times 10^9/L$). En alguns casos, pacients amb plaquetes $< 100 \times 10^9/L$ poden mantenir-se estables durant llargs períodes sense necessitat de tractament.
6. **Anèmia i/o trombocitopènia immune** amb resposta insuficient al tractament amb glucocorticoides.
7. **Infiltració tissular:** els òrgans més freqüentment afectats són el pulmó, el ronyó i la pell.

No constitueixen criteris per iniciar tractament la hipogammaglobulinèmia aïllada o l'aparició d'una banda monoclonal, les infeccions, la presència d'alteracions citogenètiques d'alt risc ni la limfocitosi aïllada no progressiva, fins i tot quan aquesta doni lloc a recomptes molt elevats de limfòcits, sempre que no s'associï a altres alteracions de l'hemograma ni a altres criteris de malaltia activa. En aquests casos, es recomana un seguiment analític més estret dels pacients.^{11,18}

A.4 Criteris de resposta, recaiguda i malaltia refractària

En el cas dels pacients tractats amb teràpies de durada finita, com ara les combinacions d'inhibidors amb o sense anticossos anti-CD20, o la immunoquimioteràpia, la resposta al tractament s'ha d'avaluar dos mesos després d'haver-lo finalitzat. En el cas dels pacients que reben tractament de forma continuada, com els iBTK, la resposta s'avalua dos mesos després d'haver assolit la màxima resposta.

A continuació, es descriuen els criteris de resposta segons les guies de la iwCLL.¹⁸

Taula 3. Definició de resposta després del tractament de la LLC¹¹

Grup	Paràmetre	RC	RP	P	ME
A	Nòduls limfàtics	Cap ≥ 1,5 cm	Disminució ≥ 50 % respecte al valor basal	Augment ≥ 50 % respecte al valor basal o des de la resposta	Canvi entre -49 % i +49 %
	Mida del fetge i/o de la melsa	Melsa < 13 cm, fetge normal	Disminució ≥ 50 % respecte al valor basal	Augment ≥ 50 % respecte al valor basal	Canvi entre - 49 % i +49 %
	Síntomes constitucionals	Absents	Algun	Algun	Algun
	Recompte de limfòcits	Normal	Disminució ≥ 50 % respecte al valor basal	Disminució ≥ 50 % respecte al valor basal	Canvi entre -49 % a +49 %
B	Recompte de plaquetes	≥ 100 x 10 ⁹ /L	≥ 100 x 10 ⁹ /L o augment ≥ 50 % respecte al valor basal	Disminució ≥ 50 % respecte al valor basal secundària a la LLC	Canvi entre -49 % i +49 %
	Hemoglobina	≥ 11,0 g/dL (sense transfusió ni EPO)	≥ 11,0 g/dL o augment ≥ 50 % respecte al valor basal	Disminució ≥ 50 % respecte al valor basal secundària a la LLC	
	Recompte de neutròfils (x 10 ⁹ /L)	> 1,5	> 1,5 o augment > 50 %	Qualsevol valor	Qualsevol valor
	Medul·la òssia	Normocel·lular, sense cèl·lules de LLC ni nòduls B limfoides			

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

A: Paràmetres relacionats amb l'exploració física.

B: Paràmetres relacionats amb l'hemograma.

Resposta completa

Es considera que hi ha una resposta completa (RC) quan es compleixen els criteris següents:

- Absència d'adenopaties > 1,5 cm a l'exploració física.
- Absència d'hepatoesplenomegàlia a l'exploració física.
- Absència de símptomes constitucionals.
- Medul·la òssia normocel·lular, sense presència de cèl·lules compatibles amb limfòcits de LLC per citologia ni visualització de nòduls limfoides.
- Recòmptes a la sang perifèrica dins dels valors següents:
 - a) limfòcits < $4 \times 10^9/L$
 - b) plaquetes $\geq 100 \times 10^9/L$
 - c) hemoglobina ≥ 110 g/L sense transfusions ni ús d'eritropoetina
 - d) neutròfils $\geq 1,5 \times 10^9/L$

Es considera RC incompleta (RCi) quan es compleixen tots els criteris de RC, però persisteixen anèmia, trombocitopènia o neutropènia relacionades amb la toxicitat farmacològica.

Resposta parcial

Es considera que hi ha una resposta parcial (RP) quan es compleixen els criteris següents:

- Reducció del 50 % del recompte de limfòcits.
- Reducció del 50 % de la mida de les adenopaties a l'exploració física.
- Reducció del 50 % de l'hepatoesplenomegàlia a l'exploració física.
- Absència o presència de símptomes constitucionals.
- Recòmptes a la sang perifèrica superiors als valors següents:
 - a) neutròfils > $1,5 \times 10^9/L$ o augment ≥ 50 %
 - b) plaquetes > $100 \times 10^9/L$ o augment ≥ 50 %
 - c) hemoglobina > 110 g/L o augment ≥ 50 % sense transfusions ni ús d'eritropoetina

Resposta parcial amb limfocitosi

Compleix els mateixos criteris que la RP, però amb persistència o augment de la limfocitosi en pacients tractats amb inhibidors de BTK i PI3K.

Malaltia estable

Absència de criteris de RC o RP, sense criteris de malaltia progressiva.

Malaltia en progressió

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

- Augment ≥ 50 % del recompte de limfòcits, sempre amb xifres de limfòcits B $> 5 \times 10^9/L$.
- Creixement ≥ 50 % de les adenopaties o aparició de noves adenopaties $\geq 1,5$ cm.
- Creixement ≥ 50 % de l'hepatoesplenomegàlia o aparició d'hepatomegàlia o esplenomegàlia.
- Absència o presència de quadre constitucional.
- Citopènies (neutropènia, anèmia o trombocitopènia) atribuïbles directament a la LLC i no relacionades amb processos autoimmunes ni amb toxicitat del tractament.
- Transformació a una altra histologia més agressiva (síndrome de Richter) confirmada mitjançant biòpsia ganglionar o d'un altre teixit.

Malaltia refractària

Situació en què no s'assoleix RC ni RP (malaltia estable o malaltia en progressió), o bé hi ha progressió abans dels sis mesos després de finalitzar el darrer tractament.

Malaltia en recaiguda

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

Malaltia mínima residual (MMR)

Persistència de malaltia residual detectada mitjançant tècniques d'alta sensibilitat, amb un llindar mínim de detecció de 1/10.000 cèl·lules. Es pot avaluar mitjançant PCR o citometria de flux de sis colors (CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b i CD81). En cas que no es detecti a la sang perifèrica, s'ha de confirmar en medul·la òssia.

B. Tractament de primera línia

En els darrers 8–10 anys, els iBTK s'han consolidat com el tractament estàndard de la LLC, a causa de la seva clara superioritat respecte a la IQT, demostrada en diversos assaigs clínics.^{24–29} Aquests fàrmacs han modificat substancialment el maneig de la malaltia, ja que s'administren per via oral, de forma diària i continuada, fins a la progressió de la LLC o l'aparició de toxicitat inacceptable.

Actualment, tres iBTK covalents estan aprovats per al seu ús en el nostre entorn: ibrutinib (primer iBTK comercialitzat), acalabrutinib i zanubrutinib, i aquests dos darrers de segona generació.

La monoteràpia amb un iBTK és eficaç en la LLC independentment dels marcadors pronòstics de la cèl·lula tumoral i permet obtenir respostes molt duradores, tot i que en la majoria dels casos són respostes parcials. Tanmateix, presenta dos inconvenients principals:

- **Risc de desenvolupament de toxicitat acumulada**, especialment esdeveniments adversos (EA) cardiovasculars tardans associats a l'exposició perllongada al fàrmac.
- **Aparició de mutacions que indueixen resistència**, amb la consegüent pèrdua de resposta de la LLC als iBTK.^{24,28–30}

Els pacients que progressen durant el tractament amb un iBTK covalent no responen a cap altre iBTK de la mateixa classe i, per tant, disposen d'opcions terapèutiques més limitades.

Els EA associats als iBTK s'observen amb més freqüència durant els primers 6–12 mesos de tractament i es resumeixen a la *Taula 4*.³¹ Entre aquests, són d'especial interès els esdeveniments cardiovasculars, que són un efecte de classe i poden persistir al llarg del temps, com ara la hipertensió arterial, les hemorràgies i les arrítmies cardíacques. La valoració cardiològica prèvia a l'inici del tractament, així com el maneig multidisciplinari amb els serveis de cardiologia i geriatria, són fonamentals per minimitzar la toxicitat associada als iBTK.

Més recentment, s'han aprovat per al seu ús en primera línia combinacions que inclouen l'iBCL-2 venetoclax. Aquestes estratègies permeten obtenir respostes tan profundes que fan possible la discontinuació del tractament, abordant així les principals limitacions del tractament continuat.

Actualment, hi ha dues combinacions de durada finita aprovades per al seu ús en primera línia:

- **Venetoclax + obinutuzumab**, anticòs monoclonal anti-CD20 d'administració intravenosa, amb una durada total del tractament de 12 mesos.
- **Venetoclax + ibrutinib**, iBTK d'administració oral, amb una durada total del tractament de 15 mesos.

El tractament amb venetoclax requereix una escalada inicial de dosi, independentment de l'esquema utilitzat, així com una monitorització específica de la síndrome de lisi tumoral. Això implica la realització d'analítiques i visites freqüents durant aproximadament 1,5 mesos (*vegeu l'apartat F.2 Síndrome de lisi tumoral associada a venetoclax*). En nombroses situacions, el pacient amb LLC no és candidat a rebre venetoclax per diversos motius, com ara la distància al centre assistencial, la manca de suport familiar per a una correcta escalada de dosi, la presència de comorbiditat renal greu o contraindicacions per a la hiperhidratació. La valoració conjunta d'aquests factors, juntament amb l'avaluació cardiològica i geriàtrica, és essencial per tal de seleccionar la modalitat terapèutica més adequada en cada cas.

B.1 Tractament fins a progressió

En aquest apartat de la guia, el terme *tractament fins a progressió* fa referència a la monoteràpia continuada amb un iBTK. El tractament fins a progressió amb l'iBCL-2 venetoclax no es contempla en el context de la primera línia de tractament de la LLC.

B.1.1 Pacients amb mutació TP53 o deleció 17p

Atès que es tracta d'una alteració poc freqüent en pacients amb LLC no tractats prèviament, pocs assaigs clínics en primera línia han aconseguit incloure cohorts àmplies de pacients amb mutació de TP53/del(17p). El pronòstic d'aquests pacients ha millorat de manera considerable des de la introducció dels iBTK, especialment quan s'administren de manera continuada. En l'actualitat, la monoteràpia amb iBTK constitueix el tractament d'elecció per a aquest subgrup de pacients segons les principals guies terapèutiques, a l'espera de disposar d'un seguiment més prolongat dels assaigs clínics amb tractaments de durada finita.^{16,23,32,33,33b} Aquesta recomanació es basa en els estudis següents:

Ibrutinib

L'ibrutinib va ser el primer iBTK aprovat i finançat a Espanya. S'administra per via oral a una dosi de 420 mg/dia en una única presa en la indicació per a la LLC. Actua com un potent inhibidor de la BTK mitjançant la formació d'un enllaç covalent amb el residu de cisteïna (Cys-481) situat al lloc actiu de l'enzim. La BTK participa en l'activació de vies implicades en la proliferació, el trànsit, la quimiotaxi i l'adhesió de les cèl·lules B; per aquest motiu, la seva inhibició s'associa a una reducció de la proliferació de cèl·lules B malignes i del creixement tumoral.

En aquesta indicació, es van analitzar un total de 89 pacients amb mutació TP53/del(17p) procedents de 4 assaigs clínics amb ibrutinib en 1L, la mediana de la SLP no es va assolir després de 4 anys de seguiment.³⁴ Més recentment, un estudi presentat al congrés ASH 2023 va mostrar dades de 34 pacients amb mutació de TP53 tractats amb ibrutinib en primera línia en un assaig clínic de fase II, amb un seguiment de 10 anys i una mediana de SLP de 7 anys.

En aquest context, es van analitzar un total de 89 pacients amb mutació TP53/del(17p) procedents de 4 assaigs clínics d'ibrutinib en primera línia, sense que s'assolís la mediana de la supervivència lliure de progressió (SLP) després de 4 anys de seguiment.³⁴ Un estudi presentat al congrés ASH 2023 va comunicar resultats de 34 pacients amb mutació TP53 tractats amb ibrutinib en primera línia en un assaig clínic de fase II, amb un seguiment de 10 anys i una mediana de la SLP de 7 anys.³⁵

Acalabrutinib

Acalabrutinib va ser el segon iBTK aprovat a Espanya per al tractament de la LLC i el primer iBTK de segona generació. L'acalabrutinib i el seu metabòlit actiu (ACP-5862) s'uneixen de manera covalent a un residu de cisteïna del lloc actiu de la tirosina-cinasa de Bruton, inhibint-ne l'activitat enzimàtica.

En monoteràpia, l'acalabrutinib s'administra per via oral a una dosi de 100 mg cada 12 hores, fins a la progressió de la malaltia o l'aparició de toxicitat inacceptable.

En una anàlisi conjunta de 5 estudis (dos de fase I-II i tres de fase III) que va incloure un total de 35 pacients amb mutació TP53/del(17p) tractats amb acalabrutinib en primera línia, alguns dels quals van rebre acalabrutinib en combinació amb obinutuzumab, amb una mediana de seguiment de 5 anys, no es va assolir la mediana de la SLP.³⁶

Zanubrutinib

El zanubrutinib va ser el tercer iBTK comercialitzat i el segon iBTK de segona generació. Igual que l'acalabrutinib, inhibeix la BTK mitjançant la unió covalent a un residu de cisteïna del lloc actiu de l'enzim, bloquejant-ne l'activitat.

El zanubrutinib s'administra per via oral a una dosi de 160 mg cada 12 hores o en una única presa diària de 320 mg, fins a la progressió de la malaltia o l'aparició de toxicitat inacceptable.

Una anàlisi publicada de 3 assaigs clínics, que va incloure 127 pacients amb mutació TP53/del(17p) tractats amb zanubrutinib en monoteràpia en primera línia, va analitzar la cohort més nombrosa d'aquestes característiques amb tractament fins a progressió. Després d'una mediana de seguiment de 5,4 anys, la SLP estimada als 60 mesos va ser del 70,7 %.^{29,37}

B.1.2 Pacients sense mutació TP53 ni deleció 17p

Recentment, l'assaig clínic CLL17, un estudi de fase III multicèntric, va comparar directament en primera línia la monoteràpia amb ibrutinib fins a progressió amb dels esquemes venetoclax + obinutuzumab durant 12 mesos i venetoclax + ibrutinib durant 15 mesos. Després d'una mediana de seguiment de 34,2 mesos, no es van observar diferències significatives en la SLP entre les tres branques. Tenint en compte aquesta no inferioritat, el tractament fins a progressió també és una opció vàlida en pacients sense mutació TP53/del(17p), però sempre que sigui possible, s'han de prioritzar els esquemes de durada finita en primera línia, pels motius exposats anteriorment.^{33b}

En pacients sense alteracions de TP53 ni deleció 17p i sense contraindicacions per a un tractament de durada finita, l'estat mutacional del gen IGHV és el marcador pronòstic més rellevant per a la presa de decisions terapèutiques. No obstant això, si s'opta per la monoteràpia amb un iBTK, els resultats d'eficàcia són independents de l'estat mutacional d'IGHV, de manera que aquest paràmetre perd el seu valor pronòstic en aquest context.

Ibrutinib

Dos grans estudis en primera línia van demostrar una eficàcia similar d'ibrutinib en la LLC independentment de l'estat mutacional d'IGHV, amb una mediana de la SLP de 8,9 anys, equiparable a l'observada en pacients amb IGHV-M. Els estudis amb ibrutinib són els que presenten els temps de seguiment més prolongats entre els tres iBTK, destacant l'assaig RESONATE-2, amb una mediana de seguiment de 10 anys.^{24,27,38}

Dos assaigs clínics van comparar la combinació d'ibrutinib + rituximab enfront de la IQT, i van mostrar en ambdós casos una SLP superior al braç experimental, independentment de l'estat mutacional d'IGHV.²⁵⁻²⁶ L'estudi E1912 va incloure pacients joves i va demostrar, a més, una millora en la supervivència global (SG) en comparació amb l'esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida i rituximab).

La combinació d'ibrutinib amb rituximab es va comparar amb ibrutinib en monoteràpia a l'estudi ALLIANCE, sense que s'observessin diferències d'eficàcia entre ambdós braços. En conseqüència, aquesta combinació està exclosa del finançament públic pel Sistema Nacional de Salut (SNS).²⁷

Acalabrutinib

Resultats similars es van obtenir amb acalabrutinib, tant en monoteràpia com en combinació amb obinutuzumab, a l'estudi ELEVATE-TN. En aquest estudi, la cohort de pacients amb IGHV-NM tractats amb acalabrutinib en monoteràpia va presentar una SLP comparable a la dels pacients amb IGHV-M després de 6 anys de seguiment.³⁹

Zanubrutinib

El zanubrutinib, l'iBTK amb el temps de seguiment més curt entre els tres, també ha demostrat una excel·lent eficàcia en pacients amb IGHV-M. Després de 5 anys de seguiment, la mediana de la SLP no es va assolir a l'estudi SEQUOIA al braç tractat amb zanubrutinib.³⁹

Taula 4. Adaptada de Nixon et al., *Current Oncology* 2023³¹

Principals esdeveniments adversos associats als iBTK en assaigs clínics			
	ibrutinib (%)	acalabrutinib (%)	zanubrutinib (%)
Diarrea	24–58	18–40	16–16
Exantema cutani (<i>rash</i>)	12–17	6–15	10–13
Cefalea	20	22–51	11
Artràlgia	16–27	16–20	13–15
Astènia	13–50	9–31	10–19
Fibril·lació auricular	9–16	5–9	3–8
Hipertensió	16–29	3–18	12–22
Hemorràgia major	4–12	1–5	4–8
Pneumònia	12–24	6–19	5–11
Infecció grau 3–4	20–45	15–31	16–27
Neutropènia grau 3–4	13–25	11–20	12–20
Trombopènia grau 3–4	3–13	4–10	2–6
Anèmia grau 3–4	3–13	5–12	1–5

B.2 Tractament de durada finita

B.2.1 Pacients amb mutació TP53 o deleció 17p

En aquest subgrup de pitjor pronòstic, els esquemes de IQT no es consideren una opció terapèutica adequada, per la qual cosa cal optar per teràpies dirigides. A l'espera de disposar d'un seguiment més prolongat de l'estudi CLL17, que va incloure aproximadament un 8 % de pacients amb mutació TP53/del(17p) en cadascun dels braços, la major part de l'evidència científica disponible en aquest subgrup de pacients procedeix d'estudis amb tractament administrat fins a progressió. Els resultats en termes de SLP semblen superiors als obtinguts amb tractament de durada finita i, de moment, el tractament fins a progressió s'hauria de prioritzar davant de les estratègies finites en aquesta població.^{33b}

Venetoclax + obinutuzumab

Venetoclax és un inhibidor selectiu de BCL-2. S'elimina principalment per via hepàtica i és substrat del CYP3A4 i de la glicoproteïna P.⁴⁰ En la LLC està indicat com a tractament de primera línia en combinació amb obinutuzumab o amb ibrutinib (vegeu l'apartat següent). Entre els seus EA més rellevants destaquen la mielosupressió (14–43 %) i el síndrome de lisi tumoral (3–6 %).⁴¹⁻⁴²

Venetoclax es presenta en comprimits de 10 mg, 50 mg i 100 mg. La dosi inicial és de 20 mg cop al dia durant 7 dies i s'ha d'incrementar gradualment al llarg d'un període de 5 setmanes, fins a assolir la dosi diària recomanada de 400 mg, amb l'objectiu de reduir progressivament la massa tumoral i disminuir el risc de síndrome de lisi tumoral.⁴³

En aquells casos en què es considera preferible no utilitzar un iBTK —principalment en pacients amb antecedents d'hemorràgia greu, anticoagulació amb alt risc hemorràgic, cardiopatia greu o per decisió del mateix pacient— es pot valorar la combinació de venetoclax + obinutuzumab. Aquesta recomanació es recolza en els resultats de l'estudi CLL14, en què es va assolir una mediana de la SLP de 51,9 enfront de 20,8 mesos, així com un temps fins al tractament següent (TTNT, per les sigles en anglès) de 57,3 enfront de 29 mesos, en comparació amb la IQT.⁴⁴ A l'estudi CLL17 es van tractar 23 pacients amb mutació TP53/del(17p) amb aquest esquema i la SLP a 3 anys va ser la més curta entre els tres braços (62 % vs. 69 % amb venetoclax + ibrutinib i 79,4 % amb ibrutinib en monoteràpia).^{33b}

Venetoclax + ibrutinib

Si es considera segura l'administració d'ibrutinib, i tot i que actualment aquesta combinació no es considera de primera elecció en aquest subgrup de pacients, es pot valorar l'administració d'ibrutinib + venetoclax amb una durada fixa de 15 cicles. D'acord amb les dades de l'estudi de fase II CAPTIVATE, aquesta estratègia assoleix una SLP del 45 % als 54 mesos, amb un seguiment de 5 anys.

La població inclosa en aquest estudi estava formada per pacients joves i sense comorbiditats, amb una mitjana d'edat de 60 anys, i es va observar un perfil de seguretat favorable, amb una baixa taxa d'esdeveniments adversos greus (EAG). Els EA més freqüents van la neutropènia \geq grau 3 (33 %) i la hipertensió \geq grau 3 (6 %) i només un 5 % va discontinuar el tractament per toxicitat.³²

A l'estudi CLL17, la SLP dels pacients amb mutació TP53/del(17p) tractats amb la combinació venetoclax + ibrutinib sembla no inferior a la observada al braç d'ibrutinib en monoteràpia, però cal disposar d'un temps de seguiment més prolongat per poder extreure conclusions definitives. L'estudi CLL17 és el primer estudi de fase III que avalua la combinació venetoclax + ibrutinib en pacients amb mutació TP53/del(17p) i amb comorbiditats.^{33b}

B.2.2 Pacients sense mutació TP53 o deleció 17p

B.2.2.1 Mutació d'IGHV

Aquest subgrup correspon als pacients amb millor pronòstic, en els quals s'han de prioritzar els tractaments de durada finita.

Venetoclax + obinutuzumab

A l'estudi CLL14 s'observa que, en aquests pacients, no s'assoleix la mediana de la SLP als 6 anys, amb un perfil de seguretat acceptable, destacant com a EA de grau ≥ 3 més freqüents les toxicitats hematològiques.²⁴⁻²⁵

D'altra banda, en l'actualització presentada al congrés EHA 2025 de l'estudi CLL13, amb una mediana de seguiment de 5 anys, la taxa de la SLP en pacients amb IGHV-M va ser del 82,9 % al braç de venetoclax + obinutuzumab, significativament superior a l'observada amb rituximab + venetoclax, sense diferències en comparació amb l'esquema del triplet.⁴⁵ El perfil de seguretat va ser manejable al braç de venetoclax + obinutuzumab, amb un 44,7 % d'EAG; les infeccions de grau ≥ 3 van ser més freqüents als braços d'IQT i del triplet.

Finalment, a l'estudi CLL17, els pacients amb IGHV-M tractats amb venetoclax + obinutuzumab semblen ser els que més es beneficien d'aquest esquema (SLP a 3 anys del 87,6 % enfront del 83,5 % amb ibrutinib en monoteràpia i del 80 % amb venetoclax + ibrutinib).^{33b}

Per tot això, la combinació venetoclax + obinutuzumab es considera una opció eficaç i segura i es posiciona entre les primeres opcions terapèutiques en aquest subgrup de pacients.

Venetoclax + ibrutinib

En la majoria dels estudis, els pacients amb IGHV-M arriben a taxes de SLP superiors a les dels pacients amb IGHV-NM, especialment quan reben IQT o teràpies de durada finita, o bé resultats equiparables quan es fan servir tractaments indefinits amb iBTK.

En aquest subgrup de pacients, es recomana oferir com a primera opció una teràpia combinada de durada fixa, ja sigui venetoclax + obinutuzumab o ibrutinib + venetoclax. En l'actualitat no es disposa de dades que permetin posicionar una opció per davant de l'altra, a l'espera d'un seguiment més prolongat de l'estudi de fase III CLL17, per la qual cosa l'elecció s'ha d'individualitzar cas a cas en funció del perfil de comorbiditats del pacient (que pugui anticipar una major toxicitat d'una opció respecte a l'altra), així com de la preferència per un tractament exclusivament oral, sense risc de reaccions infusionsals i amb una menor necessitat de desplaçament a l'hospital.

La combinació de venetoclax + obinutuzumab podria associar-se a una SLP menys perllongada en pacients amb elevada massa tumoral inicial, especialment amb un component adenopàtic significatiu, així com en aquells amb major risc de síndrome de lisi tumoral (SLT) associada a venetoclax. En aquest sentit, l'administració inicial d'ibrutinib en monoteràpia durant 3 mesos en

l'esquema ibrutinib + venetoclax permet reduir el risc de la SLT en el moment d'iniciar l'escalada de dosis de venetoclax, com es va demostrar en els estudis GLOW i CAPTIVATE, amb la consegüent disminució del risc de síndrome de lisi tumoral i en conseqüència de la necessitat d'hospitalització dels pacients. El tractament amb ibrutinib es manté fins al cicle 4, moment en què s'inicia l'escalada de dosis de venetoclax. Posteriorment, es completen un total de 12 cicles amb ambdós fàrmacs, que, sumats als 3 cicles inicials d'ibrutinib, conformen un total de 15 cicles d'aquesta estratègia terapèutica.

Pel que fa a la combinació ibrutinib + venetoclax en aquest context, és important diferenciar els estudis que n'han sustentat l'ús. L'estudi de fase II CAPTIVATE es va dur a terme en una població jove i amb millor tolerància al tractament. En canvi, l'estudi GLOW (fase III), que compara ibrutinib + venetoclax amb clorambucil + obinutuzumab en una població amb comorbiditats i que va excloure pacients amb mutació de TP53 o deleció 17p, va mostrar un perfil de seguretat menys favorable, incloent-hi alguns EA cardíacs fatals (grau 5).^{32,46} Aquesta troballa probablement es relaciona amb les característiques de la població inclosa, de més edat i amb més càrrega de comorbiditats, i s'ha de tenir en compte a l'hora de seleccionar l'opció terapèutica més adequada.

Després de 5 anys de seguiment, la SLP als 54 mesos en la població de l'estudi CAPTIVATE tractada amb ibrutinib + venetoclax, corresponent a pacients amb IGHV-M i sense alteracions d'alt risc, com ara cariotip complex o mutació de TP53/del(17p), va ser del 85 %.⁴⁷ A l'estudi GLOW, la SLP als 54 mesos en pacients amb IGHV-M va ser del 90 %, superior a l'observada amb clorambucil + obinutuzumab.⁴⁶

Atesos els bons resultats obtinguts, amb taxes de SLP perllongades i un TTNT rellevant, les teràpies de durada finita basades en combinacions amb venetoclax es prefereixen en aquest context en comparació amb el tractament indefinit amb un iBTK. Aquesta preferència té en compte, a més, el risc més gran de toxicitat acumulada i d'aparició de mutacions de resistència associat als tractaments continuats.

Finalment, tot i que a la cohort de l'estudi FLAIR amb prou feines es van observar diferències entre la combinació ibrutinib + venetoclax i l'esquema FCR en termes de SLP i SG, la IQT no es recomana en la pràctica actual i ha estat clarament desplaçada per les teràpies dirigides, també en el context de pacients amb LLC de bon pronòstic.⁴⁸

B.2.2.2 Sense mutació d'IGHV

Aquest subgrup de pacients presenta un pronòstic intermedi, situat entre els casos amb mutació de TP53 o deleció 17p i aquells amb IGHV-M. En els estudis amb iBTK administrats de forma indefinida, els pacients amb IGHV-NM assoleixen taxes de SLP similars a les observades en pacients amb IGHV-M, i superiors a les obtingudes amb tractaments basats en IQT.^{24-26,45,49}

Pel que fa als tractaments de durada finita, els pacients amb IGHV-NM presenten taxes de SLP inferiors a les dels pacients amb IGHV-M. En les guies terapèutiques actuals, la IQT, basada en esquemes com o BR (bendamustina + rituximab), ha perdut protagonisme en aquesta població a causa dels seus resultats subòptims. Estudis a llarg termini han demostrat que, mentre els pacients amb IGHV-M poden assolir SLP prolongades amb IQT, aquells amb IGHV-NM presenten recaigudes més precoces i una menor probabilitat de remissions duradores.⁵⁰

Com a conseqüència, l'estàndard terapèutic actual s'ha desplaçat cap a l'ús de teràpies dirigides, com ara els iBTK o els iBCL-2. Assaigs recents, com el GAIA/CLL13, han demostrat que combinacions lliures de quimioteràpia basades en venetoclax ofereixen millors resultats en termes de SLP, fins i tot en pacients amb IGHV-NM.⁵¹

Venetoclax + obinutuzumab

A l'estudi CLL13, amb un seguiment de 50 mesos, els braços de tractament que incloïen obinutuzumab (venetoclax + obinutuzumab i venetoclax + ibrutinib + obinutuzumab) van ser els que van assolir una SLP més elevada en pacients amb IGHV-NM. En particular, el triplet amb ibrutinib va mostrar una SLP significativament superior a la de venetoclax + obinutuzumab, tot i que a costa d'una major toxicitat (21,2 % d'infeccions de grau ≥ 3 amb la combinació venetoclax + ibrutinib + obinutuzumab i 13,2 % d'infeccions de grau ≥ 3 amb la combinació venetoclax + obinutuzumab).⁴⁵ El TTNT va ser del 96 % i del 90,4 % als 4 anys als braços de venetoclax + ibrutinib + obinutuzumab i de venetoclax + obinutuzumab, respectivament, sense diferències significatives entre ambdós braços. Aquestes dades es van correlacionar amb una taxa més elevada de MMR indetectable (MMRi) en ambdues cohorts, en comparació amb els braços de venetoclax + rituximab i d'IQT.

Pel que fa a l'estudi CLL14, la mediana de la SLP en els pacients amb IGHV-M tractats amb venetoclax + obinutuzumab va ser de 64,8 mesos als 5 anys.²⁴⁻²⁶ En aquest estudi, també es va analitzar l'aparició de resistències en 25 pacients que havien progressat després de venetoclax + obinutuzumab i cap d'ells va presentar mutacions en BCL-2, BIM, BAX, BCL-XL o MCL179.⁵² Aquests resultats suggereixen la possibilitat de tractament de nou amb un iBCL-2, en cas de recaiguda de la malaltia, sempre que no s'identifiquin alteracions de TP53, i de reservar la família dels iBTK per a línies terapèutiques posteriors.

De manera global, en els tractaments de durada finita, la SLP tendeix a ser inferior en els pacients amb IGHV-NM en comparació amb aquells amb IGHV-M. Tanmateix, tal com s'ha assenyalat prèviament, a l'estudi CLL14 es va observar una pràctica absència de mutacions de resistència associades als tractaments de durada finita.

En conjunt, la combinació venetoclax + obinutuzumab es considera una alternativa adequada en pacients amb IGHV-NM. Atès que en aquest subgrup existeixen altres opcions terapèutiques igualment vàlides, la decisió s'ha d'individualitzar tenint en compte les característiques pròpies del pacient. En aquells amb antecedents de cardiopatia greu i/o un risc hemorràgic elevat, la combinació venetoclax + obinutuzumab s'hauria de prioritzar davant dels iBTK, amb l'objectiu d'evitar el risc de toxicitat cardiovascular associat a un efecte de classe. Per contra, en pacients amb risc significatiu de desenvolupar SLT, fins i tot aplicant estratègies preventives, especialment en presència de deteriorament de la funció renal i elevada càrrega tumoral, els iBTK podrien constituir una opció més segura. Tot això resta pendent de la disponibilitat de resultats procedents d'estudis comparatius directes.

Venetoclax + ibrutinib

Pel que fa a les dades de la combinació ibrutinib + venetoclax, a l'estudi CAPTIVATE, amb un seguiment de 5 anys, la taxa de SLP als 54 mesos va ser del 68 % en pacients amb IGHV-NM.⁴⁷ Entre els 40 pacients que van progressar després de la combinació, no es van detectar mutacions en BTK ni en PLCG2, i només un pacient va presentar una mutació subclonal en BCL-2 de significat clínic incert.

El 82 % dels pacients no havia requerit iniciar un nou tractament als 4,5 anys, amb una mediana de TTNT no aconseguida. Dels 53 pacients que van progressar, 18 no van requerir tractament addicional i 28 van iniciar tractament amb ibrutinib (en monoteràpia o en combinació amb venetoclax), sense EA rellevants i la majoria dels avaluats, amb resposta en la majoria dels pacients avaluats, predominantment respostes parcials.

A l'estudi GLOW, amb un seguiment de 57 mesos, els pacients amb IGHV-NM van assolir una SLP als 54 mesos del 59 %, significativament inferior a l'observada al grup amb IGHV-M (90 %).⁴⁶ El TTNT va ser del 87,9 % als 54 mesos, mantenint-se l'avantatge en la SG de la combinació ibrutinib + venetoclax enfront de obinutuzumab + clorambucil. La toxicitat va ser més gran que l'observada a l'estudi CAPTIVATE, amb 7 morts notificades durant el període de tractament, de les quals 4 van ser de causa cardíaca.

Una cohort addicional de l'assaig FLAIR va mostrar que la combinació ibrutinib + venetoclax, administrada amb una durada personalitzada basada en la MMRI, va conduir a una millora significativa de la SLP en comparació amb la combinació FCR, així com de la SG, en una població jove i sense alteracions de TP53.⁵³ La durada del tractament es va individualitzar en funció del temps fins a la primera determinació de MMRI (definida com $< 1 \times 10^{-4}$) tant en sang perifèrica com en medul·la òssia; aquest interval es va duplicar per establir la durada total del tractament. La durada mitjana del tractament amb ibrutinib + venetoclax va ser de 27 cicles. En l'anàlisi dels pacients amb IGHV-NM es van observar diferències significatives en la SLP i la SG a favor de la combinació ibrutinib + venetoclax en comparació amb la combinació FCR.

Finalment, a l'estudi CLL17 no s'observen diferències en la SLP entre els tres braços de tractament en els pacients amb IGHV-NM, amb el seguiment disponible fins al moment.^{33b}

Per tot allò esmentat anteriorment, els esquemes de durada finita semblen aportar avantatges sense que s'identifiqui un desavantatge clar també en aquest subgrup de pacients. L'estratègia terapèutica s'ha d'individualitzar en cada cas, tenint en compte les comorbiditats del pacient, especialment les de tipus cardiovascular (en relació amb l'administració d'iBTK) i renal (en el cas de combinacions basades en venetoclax), així com el tractament concomitant i el grau de fragilitat.

La valoració per geriatria i per unitats de cardio-oncologia s'hauria de realitzar sempre que estigui disponible i que el pacient en sigui candidat. Així mateix, altres factors com les preferències del pacient i els aspectes logístics (per exemple, la distància entre el domicili i el centre hospitalari) també s'han de tenir en consideració.

Si per qualsevol circumstància no fos possible administrar els tractaments recomanats, en pacients amb comorbiditats i un estat de fragilitat significatiu, es podria considerar la combinació obinutuzumab + clorambucil. A l'assaig CLL11, amb una mediana de seguiment de 60 mesos, aquesta estratègia va mostrar una SLP del 25 % i una SG del 66 %. Alternativament, es pot valorar l'administració de clorambucil en monoteràpia, independentment de les característiques citogenètiques i moleculars del pacient amb aquest perfil. Per a una definició adequada de l'estat de fragilitat, es recomana la valoració geriàtrica d'aquests pacients.

Recomanacions en pacients en primera línia

En primer lloc, s'ha de valorar la inclusió dels pacients en assaigs clínics, sempre que estiguin disponibles.

1. Pacients amb mutació de TP53 o deleció del 17p:

- L'opció terapèutica preferent és un inhibidor covalent de la tirosina-cinasa de Bruton (iBTK) administrat de manera indefinida: acalabrutinib (nivell d'evidència IA), zanubrutinib (nivell d'evidència IIIA) o ibrutinib (nivell d'evidència IA).
- En absència de comparacions directes en primera línia i per motius de seguretat, es considera raonable prioritzar els iBTK de segona generació (acalabrutinib i zanubrutinib) com a alternatives terapèutiques equivalents.

2. Pacients sense mutació de TP53 ni deleció del 17p:

- En pacients amb IGHV mutada (IGHV-M), es recomana considerar com a primera opció terapèutica un tractament de durada finita, a escollir entre venetoclax + obinutuzumab o ibrutinib + venetoclax (nivell d'evidència IA).
- En pacients amb IGHV no mutada (IGHV-NM), es poden utilitzar les opcions terapèutiques següents (nivell d'evidència IA): ibrutinib + venetoclax, venetoclax + obinutuzumab, acalabrutinib, zanubrutinib o ibrutinib. Es consensua la prioritització de les teràpies de durada finita, com ibrutinib + venetoclax i venetoclax + obinutuzumab (nivell d'evidència VB).

Els esquemes d'immunoquimioteràpia es poden considerar en pacients amb risc biològic favorable que presentin contraindicacions per als tractaments esmentats anteriorment (nivell d'evidència IB).

Per a la selecció del tractament de primera línia s'han de tenir en compte els factors següents:

- **Prioritzar iBCL-2:** antecedents d'hemorràgia greu, malaltia cardiovascular moderada o greu, anticoagulació i/o antiagregació concomitant, o doble antiagregació.
- **Prioritzar iBTK:** insuficiència hepàtica greu, insuficiència renal greu o pacients amb un sol ronyó funcional.

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal.	Grup Control	p
32	CAPTIVATE S Tam Constantine, <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2022	Fase II en 1L per al tract. LLC Multicèntric, internacional. Cohort durada limitada de tractament.	159	Grup E: sense del(17)p (n = 136) Grup C: tota la població (n = 159) Tractament: 3 cicles ibrutinib 420 mg + ibrutinib 420 mg i venetoclax 400 mg x 12 cicles	Objectiu primari			
					TRC final tractament	56 %	37 %	< 0,0001
					Objectius secundaris			
					SLP població total als 24 m	96 %	95 %	
					Taxa de MMRI MO	62 %	60 %	
					Taxa de MMRI SP	76 %	77 %	
					SG (població total als 24 m)	98 %	98 %	

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						
					Paràmetres d'eficàcia	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	p	HR (IC95%)
51	CLL13 seguiment a 4 anys Fürstenau M et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2024	Fase III, en 1L per al tract. LLC Aleatoritzat i obert, aleatorització 1:1:1:1	926	IQT (A, n = 229) venetoclax + rituximab (B, n = 237) venetoclax + obinutuzumab (C, n = 229) o venetoclax + obinutuzumab + ibrutinib (D, n = 231)	Objectius primaris						
					Taxa SLP a 4 anys	62 % (54,4–69,7)	70,01 % (63,0–77,3)	81,8 % (75,8–87,8)	85,5 % (79,9–91,1)	< 0,0001	0,30 (0,19–0,47)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab + brutinib vs. IQT					< 0,0001	0,38 (0,24–0,59)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab + ibrutinib vs. venetoclax + rituximab					< 0,0001	0,63 (0,39–1,02)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab + ibrutinib vs. venetoclax + obinutuzumab					< 0,0001	0,47 (0,32–0,69)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab vs. IQT					< 0,0001	0,57 (0,38–0,84)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab vs. venetoclax + rituximab					< 0,0001	2,93, (1,03–8,38)
					SG a 4 anys	93,5 %	96,2 %	95,1 %	95 %		
					Objectius secundaris (% pacients que reben segona línia)						
					% pac. que reben 2L	22 %	14 %	8 %	4 %		

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Experimental	Grup Control	p	HR (IC95%)	
44	CLL 14 Al-Sawaf O., et al. <i>Hemasphere</i> 2023	Fase III en 1L aleatoritzat, multicèntric i obert per comparar eficàcia i seguretat del règim combinat de obinutuzumab + venetoclax vs. obinutuzumab + clorambucil	432	Aleatorització 1:1 a règim combinat de obinutuzumab + venetoclax vs. obinutuzumab + clorambucil	Objectius primaris					Seguiment a 6 anys
					SLP global (mesos)	35,6 %	NA	< 0,0001	0,31 (0,22–0,44)	
					SLP a 3 anys	49,5 %	81,9			
					SLP a 6 anys	53,1 %	21,7 %	0,0001		
					Objectius secundaris					
					SG	NA	NA	0,92	1,03 (0,60–1,75)	
					SG a 6 anys	69,2 %	78,7 %	0,052	0,69 (0,48–1,01)	
					MMR després de final tract.	7 %	42 %	< 0,0001		
					MMR 18 mesos després de final tract.	7 %	47 %	< 0,0001		

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Experimental	Grup Control	p	HR (IC95%)
46	GLOW seguiment a 4 anys Niemann CU et al. <i>Lancet Oncol</i> 2023	Fase III en 1L per al tract. LLC Aleatoritzat, obert	211	ibrutinib + venetoclax (n = 106) (3C ibrutinib 420 mg/dia + 12C ibrutinib + venetoclax) vs. clorambucil + obinutuzumab (n = 105) (6C de clorambucil [0,5 mg/kg, OR, dies 1 i 2, 15 de cada cicle] i obinutuzumab [1.000 mg IV, dia 1 o 100 mg dia 1 i 900 mg dies 2, 8 i 15 del cicle 1 i dia 1 dels cicles 2–6])	Objectius primaris				
					SLP a 42 mesos	74,6 %	24,8 %		
					SLP (mediana, mesos)	NA	21,7	< 0,0001	0,21 (0,13–0,33)
					Taxa SLP global a 24 mesos	93 %	66,6 %		
					Taxa SLP amb MMRI detectable a 24 mesos	79,6 %	18 %		
					Objectius secundaris				
					MMRI a SP a 3 mesos	55 %			
					MMRI a SP a 27 mesos	38 %			
					TRC	43 %	12 %		

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Experimental	Grup Control	HR (IC95%)
24	RESONATE-2 Seguiment a 8 anys Barr PM et al. <i>Blood Advances</i> 2024	Fase III en 1L per al tract. LLC en pacients > 65 anys i sense del(17p) Multicèntric, aleatoritzat 1:1	269	ibrutinib 420 mg fins a progressió o toxicitat (n = 136) vs. clorambucil 0,5–0,8 mg/kg dies 1 i 15 c/28 dies fins a 12 cicles (n = 135)	Objectius primaris			
					SLP (mediana, mesos)	NA	15	0,154 (0,108–0,220)
					SLP a 7 anys sense del(11q)	61 %	12 %	0,193 (0,128–0,289)
					SLP a 7 anys amb del(11q)	52 %	0 %	0,033 (0,010–0,107)
					SG (mediana)	NA	89	0,453 (0,276–0,743)
					SG pacients amb característiques genòmiques d'alt risc mutació TP53, del(11q) i/o IGHV-NM			0,461 (0,236–0,900)
					Objectius secundaris			
					RC/RCi	34 %		
					RC (mediana, mesos)	NA	48,8	
					TRG mediana	92 %		
					TRG sense del(11q)	100 %		
TRG amb del(11q)	90 %							

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					
					Paràmetres d'eficàcia	Grup A	Grup B	Grup C	p	HR (IC95%)
39	SEQUOIA Seguiment a 5 anys J Clin Oncol. Off J Am Soc Clin Oncol. 2025	Fase III en 1L per al tract. LLC. Aleatoritzat 1:1:1, obert, multicèntric	479	Sense del(17)(p13.1) zanubrutinib (A, n = 241) vs. bendamustina + rituximab (B, n = 227) Subgrup del(17)(p13.1) (C, n = 110)	Objectiu primari					
					SLP a 61 m (mediana seguiment)	NA	44,1		< 0,0001	0,29 (0,21–0,40)
					Objectius secundaris					
					SLP estimada a 60 m					
					SG a 60 m	NA	NA		0,3090	0,89 (0,55–1,43)
					SG estimada a 60 m	85,8 %	85,0 %		0,3090	0,89 (0,55–1,43)
					TRG	97,5 %	88,7 %			
TRC/RCi	20,7 %	23,5 %								
28	ELEVATE-TN Seguiment a 4 anys Jeff P Sharman et al., Leukèmia 2022	Fase III en 1L per al tract. LLC Aleatoritzat 1:1:1, obert, multicèntric	535	acalabrutinib + obinutuzumab (A, n = 179) vs. acalabrutinib (B, n = 179) vs. obinutuzumab + clorambucil (C, n = 177)	Objectiu primari					
					SLP estimada a 48 m	87,0 %	77,9 %	25,1 %		
					Objectius secundaris					
					TRG A vs. B	96,1 % (92,1–98,1)	82,5 % (76,2–87,4)		< 0,0001	
					TRG B vs. C		89,9 % (84,7–93,5)	ND	0,035	
SG estimada a 48 m	96,1 %	92,9 %	87,6 %							

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup A	Grup B	p	HR (IC95%)
26	ILLUMINATE Anàlisi final Moreno C et al., HAematològica 2022	Fase III, en 1L per al tract. LLC Aleatoritzat, obert, multicèntric	229	ibrutinib + obinutuzumab (A, n = 113) vs. clorambucil + obinutuzumab (B, n = 116)	Objectiu primari				
					SLP a 45 mesos (mediana de seguiment)	NA (49-NE)	22 (18-27)	< 0,0001	0,25 (0,16-0,39)
					Objectius secundaris				
					SLP a 45 mesos en grup d'alt risc (del[17p] o TP53 mutat, del[11q], o IGHV-NM)	NA	18 mesos	< 0,0001	0,169 (0,10-0,28)
					SLP estimada a 42 mesos	74 %	31 %		
					SLP estimada a 42 mesos al grup d'alt risc (del[17p] o TP53 mutat, del[11q], o IGHV-NM)	70 %	12 %		
					MMR indetectable	38 % (43/113)	25 % (29/116)		
TRG	91 % (103/113)	81 % (94/116)							
54	Thait D. Shanafelt et al., N Engl J Med 2019	Fase III, en 1L de LLC Aleatoritzat 2:1, obert, multicèntric	529	ibrutinib + rituximab x 6 cicles (+1 cicle ibrutinib pre, ibrutinib fins a progressió) (A, n = 354) vs. FCR x 6 cicles (B, n = 175)	Objectiu primari				
					SLP estimada a 3 anys	89,4 % (86,0-93,0)	72,9 % (65,3 - 81,3)	< 0,001	0,35 (0,22-0,56)
					Objectius secundaris				
					SG a 3 anys	98,8 % (97,6-100)	91,5 % (86,2-97,0)	< 0,001	0,17 (0,05-0,54)
					TRG	95,8 % (93,1-97,6)	81,1 % (74,5-86,6)		
					TRC	17,2 % (13,4-21,6)	30,3 % (23,6-37,7)		
MMR negativa a 12 m a la sang perifèrica	8,3 % (5,4-12,2)	59,2 % (49,1-68,8)							

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats		
					Paràmetres d'eficàcia	Grup A	Grup B
48	FLAIR T Munir et al. <i>N Engl J Med</i> 2024	Fase III, en 1L per al tract. LLC Aleatoritzat: 1:1:1 obert, multicèntric	523	ibrutinib + venetoclax (A, n = 260) vs. FCR (B, n = 263)	Objectiu primari		
					SLP estimada a 3 anys	97,2 % (94,1–98,6)	76,8 % (70,8–81,7)
					Objectius secundaris		
					SG estimada a 3 anys	98 % (95,2–99,2)	93 % (88,9–95,6)
27	ALLIANCE Jennifer A- Woyach, <i>N Engl J Med.</i> 2019	Fase III, en 1L per al tract. LLC > 65 anys Aleatoritzat 1:1:1, obert, multicèntric	524	bendamustina + rituximab (A, n = 176) vs. ibrutinib (B, n = 178) vs. ibrutinib + rituximab (C, n = 170)	Objectiu primari		
					SLP estimada a 24 m		

Taula 5. Tractaments de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	N	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup A	Grup B	Grup C	HR (IC95%)
33b	CLL-17 NCT04608318 Othman Al-Sawaf et al., <i>N Engl J Med</i> 2025	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, prospectiu i obert en 1L 1:1:1.	909	A: venetoclax + obinutuzumab durada fixa (12 cicles) (N = 303) B: venetoclax + Ibrutinib durada fixa (15 cicles) (N = 305) C: Ibrutinib continu (màx. 7 anys) (N = 301)	Objectiu primari				
					SLP a 3 anys	81,1 %	79,4 %	81 %	A vs. C: 0,87 (IC98,3%: 0,54–1,41) B vs. C: 0,84 (IC98%: 0,53–1,32)
					Objectiu secundari				
					SG a 3 anys	91,5 %	96 %	95,7 %	A vs. C: 1,67 (IC95%: 0,86–3,28) B vs. C: 0,96 (IC95%: 0,45–2,05)
					TRG	84,2 %	88,5 %	86 %	
					RC	51,5 %	46,2 %	8,3 %	

1L: primera línia; **2L:** segona línia; **FCR:** fludarabina + ciclofosfamida + rituximab; **IGHV:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina; **IGHV-M:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina mutada; **IGHV-NM:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina no mutada; **IQT:** immunoquimioteràpia; **m:** mesos; **LLC:** leucèmia limfàtica crònica; **MMR:** malaltia mínima residual; **MMRi:** malaltia mínima residual indetectable; **MO:** medul·la òssia; **NA:** no aconseguida; **NE:** no estimable; **OR:** oral; **RC:** resposta completa; **RCi:** resposta completa incompleta; **RP:** resposta parcial; **SG ITT:** supervivència global per intenció de tractar; **SG:** supervivència global; **SLP:** supervivència lliure de progressió; **SP:** sang perifèrica; **TRC:** taxa de resposta completa; **TRG:** taxa de resposta global; **tract.:** tractament.

C. Tractament de segona línia i línies posteriors

La introducció de les teràpies dirigides en primera línia de tractament de la LLC, en particular els iBTK, ha suposat un canvi substancial en el pronòstic i la supervivència d'aquests pacients. No obstant això, malgrat les prolongades supervivències obtingudes amb els iBTK, els pacients continuen presentant recaigudes i requereixen noves estratègies de rescat basades en dianes terapèutiques alternatives.

Per al maneig dels pacients amb LLC en recaiguda, resulta fonamental definir els conceptes següents:

- **Progressió precoç:** progressió de la LLC durant els 24-36 mesos posteriors a la finalització d'un tractament de durada finita.
- **Progressió tardana:** progressió de la LLC més enllà dels 36 mesos després de finalitzar un tractament de durada finita.
- **Pacients doblement refractaris:** pacients que presenten progressió de la LLC durant el tractament amb un iBTK i progressió precoç després d'un tractament amb un iBCL-2.
- **Pacients doblement exposats:** pacients que han rebut tractament amb un iBTK i un iBCL-2, sense que necessàriament hagi presentat progressió després de les dues famílies de fàrmacs (per exemple, suspensió del tractament per motius diferents de la progressió de la LLC).
- **Pacients intolerants:** pacients que requereixen la suspensió d'una determinada família de fàrmacs a causa de l'aparició d'EA, tot i haver aplicat estratègies de reducció de dosis.

Un altre aspecte important és la necessitat de repetir l'estudi mitjançant FISH i NGS a cada recaiguda, amb l'objectiu de descartar l'adquisició d'una deleció 17p i/o una mutació TP53, abans d'iniciar el tractament següent.

En l'actualitat, es poden identificar quatre escenaris principals per al tractament de rescat de pacients amb LLC en recaiguda o refractaris, en funció de les teràpies administrades en primera línia o en línies posteriors.

C.1 Recaiguda després d'immunoquimioteràpia

Aquest escenari és actualment poc freqüent després de més de 5 anys d'implementació de teràpies dirigides en primera línia en pacients amb LLC. La majoria dels pacients tractats prèviament amb IQT han recaigut després d'un seguiment superior a 5 anys.

En l'escenari de recaiguda o progressió després d'un tractament de primera línia amb IQT, hi ha 2 estratègies de tractament que han mostrat un benefici significatiu en assaigs clínics aleatoritzats de fase III. La primera és una estratègia de tractament continu amb iBTK fins a progressió, mentre que la segona estratègia és un tractament finit en el temps amb la combinació d'un anticòs monoclonal anti-CD20, en aquest cas rituximab amb un iBCL-2, venetoclax.

En el context de recaiguda o progressió després d'un tractament de primera línia amb IQT, hi ha dues estratègies terapèutiques que han demostrat un benefici clínic significatiu en assajos clínics aleatoritzats de fase III. La primera consisteix en un tractament continu amb un iBTK fins a la progressió de la malaltia. La segona estratègia és un tractament de durada finita basat en la combinació d'un anticòs monoclonal anti-CD20, en aquest cas rituximab, amb un inhibidor de BCL-2, venetoclax.

Inhibidors de la tirosina-cinasa de Bruton

L'ibrutinib va ser aprovat per al tractament de pacients amb LLC en recaiguda després d'IQT a partir dels resultats de l'assaig clínic de fase III aleatoritzat RESONATE.⁵⁵ En aquest estudi es va comparar ibrutinib amb ofatumumab en 391 pacients amb LLC en recaiguda, aleatoritzats en dues branques. La mitjana d'edat va ser de 67 anys en ambdós grups. La mediana de tractaments previs va ser de 3 a el braç d'ibrutinib i de 2 al braç d'ofatumumab. Més del 90 % dels pacients havien rebut prèviament tractament amb anticossos anti-CD20 en ambdues branques, i el 85 % al braç d'ibrutinib i el 77 % al braç d'ofatumumab havien estat tractats amb anàlegs de les purines. La deleció del 17p es va detectar en el 32 % dels pacients del braç d'ibrutinib i en el 33 % dels braç d'ofatumumab.

Després d'una mediana de seguiment de 9,4 mesos, la mediana de la SLP va ser de 8,1 mesos amb ofatumumab, mentre que no es va assolir amb ibrutinib. El *hazard ratio* (HR) per a la SLP va afavorir clarament ibrutinib (HR = 0,22; IC95%: 0,15–0,32). El benefici va ser més pronunciat quan ibrutinib es va utilitzar com a tractament de segona línia, en comparació amb el seu ús després de ≥ 2 línies prèvies de tractament. Les actualitzacions posteriors de l'estudi van confirmar aquests resultats.

L'anàlisi final de l'estudi RESONATE, amb una mediana de seguiment de 65,3 mesos (rang: 0,3–71,6), va confirmar una SLP significativament superior al braç d'ibrutinib, en comparació amb el d'ofatumumab (44,1 vs. 8,1 mesos; HR = 0,148; IC95%: 0,113–0,196; $p < 0,001$).⁵⁶ Aquest benefici es va mantenir també en subgrups d'alt risc, incloent-hi pacients amb mutació de TP53 o deleció 17p, deleció 11q i pacients amb IGHV-NM (44,1 vs. 8,0 mesos; HR = 0,11; IC95%: 0,08–0,15); que representaven aproximadament el 82 % de la població de l'estudi.

La taxa de resposta global (TRG) al braç d'ibrutinib va ser del 91 %, amb un 11 % de RC o respostes completes amb recuperació incompleta (RCi) de medul·la òssia en el seguiment estès. En els pacients amb deleció del cromosoma 17p tractats amb ibrutinib, la TRG va ser d'aproximadament el 48 % en el seguiment a curt termini i va assolir el 89 % en el seguiment a llarg termini (respostes avaluades pels investigadors), amb una proporció de respostes parcials del 79 %.

En comparació, el tractament amb ofatumumab es va associar a una TRG considerablement inferior, (entre el 22 % i el 35 %) segons l'anàlisi considerada. L'HR a la SLP va ser de 0,148 (IC95%: 0,113–0,196) afavorint el braç d'ibrutinib.

El desenvolupament dels iBTK de segona generació, com acalabrutinib, ha suposat una millora en el tractament de la LLC gràcies a una major selectivitat i a un perfil de seguretat més favorable, sense pèrdua d'eficàcia. L'acalabrutinib va ser el primer iBTK de segona generació aprovat per a la LLC i està indicat en pacients en recaiguda o refractaris (r/r) a partir dels resultats de l'assaig clínic de fase III ELEVATE-RR.⁵⁷

L'Agència Europea del Medicament (EMA) va aprovar acalabrutinib el juliol de 2020 com a tractament en monoteràpia o en combinació amb obinutuzumab per a pacients adults amb LLC o limfoma limfocític petit (LLP) no tractats prèviament o que haguessin rebut almenys una línia de tractament prèvia. Actualment, a Espanya, la combinació amb obinutuzumab està exclosa del finançament pel Sistema Nacional de Salut.

L'assaig clínic ELEVATE-RR és un estudi de fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert i de no inferioritat, que va comparar prospectivament l'eficàcia i la seguretat d'acalabrutinib enfront d'ibrutinib en pacients amb LLC prèviament tractats.⁵⁷ Va incloure un total de 553 pacients (acalabrutinib, $n = 268$; ibrutinib, $n = 265$) amb LLC prèviament tractats i amb deleció 17p o deleció 11q (q22.3), que van ser

assignats aleatòriament per tal de rebre acalabrutinib o ibrutinib fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable.⁵⁵⁻⁵⁶ L'objectiu primari va ser demostrar la no inferioritat en termes de SLP.

Després d'una mediana de seguiment de 41 mesos, tots dos tractaments van mostrar una SLP similar, amb una mediana de 38 mesos (HR = 1,00; IC95%: 0,79–1,27), resultat que es va mantenir en tots els subgrups preespecificats. En l'anàlisi final de l'estudi ELEVATE-RR es va confirmar que acalabrutinib no era inferior a ibrutinib, amb una mediana de la SLP de 38,4 mesos en ambdós grups (IC95%: acalabrutinib, 33,0–38,6; ibrutinib, 33,0–41,6; HR = 1,00; IC95%: 0,79–1,27).⁵⁷

El principal avantatge d'acalabrutinib va ser el perfil de seguretat més favorable. La incidència de fibril·lació o aleteig auricular va ser significativament menor (9,4 % enfront del 16 %; $p = 0,02$), així com la d'hipertensió arterial (9 % enfront del 23 %), hemorràgies (38 % enfront del 51 %), diarrea (35 % enfront del 46 %) i artràlgies (16 % enfront del 33 %). Per contra, es van observar taxes més elevades de cefalea (35 % enfront del 20 %) i tos (29 % enfront del 21 %).

Els esdeveniments greus, infeccions (30,8 % vs. 30 %) i transformació a Richter (TR) (3,8 % vs. 4,9 %) van ser compatibles entre els grups i no es va assolir la mediana de SG en cap dels grups (HR = 0,82; IC95%: 0,59–1,15), amb 63 (23,5 %) morts amb acalabrutinib i 73 (27,5 %) amb ibrutinib.

La incidència d'EAG, infeccions (30,8 % enfront del 30 %) i taxa de resposta (3,8 % enfront del 4,9 %) va ser comparable entre tots dos grups. La mediana de la SG no es va assolir en cap dels braços (HR = 0,82; IC95%: 0,59–1,15), amb 63 morts (23,5 %) al grup tractat amb acalabrutinib i 73 (27,5 %) al grup tractat amb ibrutinib. Un percentatge més baix de pacients tractats amb acalabrutinib va interrompre el tractament per toxicitat (14,7 % enfront del 21,3 %).

Aquestes taxes menors d'EA són coherents amb el que s'observa en altres assaigs clínics d'acalabrutinib a LLC o LLP.⁵⁸

El zanubrutinib va obtenir la indicació en LLC en recaiguda o refractària (LLC r/r) a partir dels resultats de l'assaig clínic ALPINE, un estudi de fase III, multicèntric, obert i de grups paral·lels, que va incloure pacients adults amb LLC r/r, aleatoritzats per tal de rebre zanubrutinib.⁵⁹ L'objectiu primari va ser comparar l'eficàcia dels dos fàrmacs en termes de TRG, avaluada segons els criteris de la guia iwCLL 2018. Entre les variables secundàries es van incloure la SLP, la incidència de fibril·lació o aleteig auricular, la durada.

En l'anàlisi final, als 12 mesos després de finalitzar el reclutament, es va observar que la TRG avaluada per l'investigador va ser significativament superior al grup tractat amb zanubrutinib (83,5 %), en comparació amb el grup tractat amb ibrutinib (74,2 %) ($p = 0,0133$).⁵⁹ La diferència en la TRG no va ser significativa en els subgrups de pacients amb IGHV-M, amb deleció 11q, segons l'estat de la malaltia o en aquells que havien rebut més de tres línies de tractament prèvies.

La mediana de la SLP no es va assolir al braç de zanubrutinib i va ser de 34,2 mesos al braç d'ibrutinib (HR = 0,65 (IC95%: 0,49–0,86; $p = 0,002$). En la població amb mutació de TP53 o deleció del cromosoma 17p, les taxes de SLP als 24 mesos van ser del 72,6 % (IC95%: 60,3–81,7) amb zanubrutinib i del 54,6 % (IC95%: 40,7–66,4) amb ibrutinib (HR = 0,53; IC95%: 0,31–0,88).

En el moment actual, els resultats de SG en tots dos estudis no han mostrat diferències estadísticament significatives. Pel que fa als EA d'especial interès, es va observar una taxa més baixa de fibril·lació o aleteig auricular amb zanubrutinib (5,3 % enfront del 13 %), així com una taxa discretament superior d'hipertensió arterial (14,8 % enfront del 11,1 %) i de neutropènia (29,3 % enfront del 24,4 %).

Els esdeveniments hemorràgics de qualsevol grau van ser similars en ambdós grups (42,3 % amb zanubrutinib i 41,4 % amb ibrutinib).

Així mateix, es va registrar una menor taxa d'abandonaments i de morts al braç de zanubrutinib (0 enfront de 6 al braç d'ibrutinib), majoritàriament de causa cardíaca. En conjunt, el perfil de seguretat de zanubrutinib va ser consistent amb el perfil de toxicitat conegut de la classe dels iBTK, amb EA generalment manejables i, majoritàriament, reversibles.⁶⁰⁻⁶¹

Inhibidors de BCL-2

Venetoclax està indicat en pacients amb LLC prèviament tractats en combinació amb rituximab durant un període fix de 2 anys. Així mateix, es pot administrar en monoteràpia després de la progressió a un iBTK i de manera continuada en situacions clíniques concretes.

L'assaig clínic aleatoritzat de fase III MURANO, que va comparar venetoclax + rituximab enfront de bendamustina + rituximab en pacients amb LLC r/r, va ser el primer estudi en aquest context dissenyat com una estratègia de tractament de durada finita.⁶² Al braç experimental, els pacients van rebre la combinació de rituximab + venetoclax (VenR), iniciant-se amb una fase d'escalada de dosi de venetoclax durant 5 setmanes (de 20 mg a 400 mg). Un cop completada l'escalada, es va iniciar l'administració de rituximab (375 mg/m² el dia 1 del primer cicle, seguit de 500 mg/m² el dia 1 dels cicles 2 a 6, en cicles de 28 dies). Posteriorment, venetoclax es va mantenir a una dosi diària de 400 mg per via oral fins a completar un total de 2 anys de tractament.

La mitjana d'edat va ser de 64 anys al braç VenR i de 66 anys al braç rituximab + bendamustina. Un 14,1 % dels pacients al braç VenR i un 15,5 % al braç BR eren refractaris a fludarabina. La deleció 17p va ser present en el 26,6 % i el 27,2 % dels pacients als braços VenR i BR, respectivament, mentre que la mutació de TP53 es va observar en el 25 % i el 27,7 %. La coexistència de mutació de TP53 i deleció 17p es va identificar en el 12,9 % dels pacients del braç VenR i en el 13,9 % del braç BR. Cal destacar que únicament 5 pacients del braç VenR i 3 del braç BR havien rebut prèviament tractament amb un iBTK.

L'anàlisi dels resultats, amb una actualització als 7 anys, va mostrar una SLP significativament superior al braç VenR, amb una mediana de SLP de 54,7 mesos en comparació amb els 17 mesos al braç BR (HR = 0,23; IC95%: 0,18–0,29; $p < 0,0001$).⁶³ Un 23 % dels pacients del braç experimental tractats amb VenR van romandre lliures de progressió, en comparació amb cap al braç RB. La taxa de SG als 7 anys va ser del 69,6 % al braç VenR i del 51,0 % al braç BR.

La mediana del TTNT va ser de 63,0 mesos al braç VenR i de 24,0 mesos al braç BR, amb un 37,1 % dels pacients tractats amb VenR que no havien requerit una nova línia de tractament després de 7 anys de seguiment. La TRG va ser del 92,3 % al braç VenR, enfront del 72,3 % al braç BR.

Al final del tractament, el 70,3 % dels pacients del braç VenR van assolir MMRI i no van presentar progressió. En aquest subgrup, la mediana de la SLP des del final del tractament va ser de 52,5 mesos en comparació amb els 18 mesos en els pacients que no van assolir MMRI al final del tractament.

Un 16,9 % dels pacients van romandre amb MMRI i sense progressió després de 7 anys de seguiment. En la resta de pacients que van aconseguir MMRI al final del tractament, la mediana de temps fins a la conversió a MMR detectable va ser de 19,4 mesos (8,7–28,0 mesos). La mediana de temps des de la conversió fins a la progressió de la malaltia va ser de 28,3 mesos (23,2–35,0 mesos).

El perfil de seguretat de la combinació va ser acceptable, tot i que la mediana d'exposició a venetoclax va ser de 22,1 mesos, en comparació amb 6 mesos al braç BR. Tots els pacients del braç VenR i el 98 % del braç BR van presentar almenys un EA. L'EA més freqüent va ser la neutropènia, observada en el 60,8 % dels pacients tractats amb VenR i en el 44,1 % dels tractats amb BR.

Els EA de grau 3–4 es van notificar en el 82 % dels pacients del braç VenR i en el 70,2 % del braç BR. La neutropènia va ser l'EA de grau 3–4 més freqüent al braç VenR (57,7 %), en comparació del braç BR (38,8 %), tot i que amb una menor incidència de neutropènia febril o infeccions. La síndrome de lisi tumoral de grau 3–4 es va notificar en 6 pacients (3,1 %) del braç VenR i en 2 pacients (1,1 %) del braç BR. La incidència d'EAG va ser semblant en ambdós grups. Els EA amb desenllaç mortal es van observar en el 5,2 % dels pacients del braç VenR i en el 5,9 % del braç BR, amb quatre infeccions fatals a cada grup.

Inhibidors de PI3K

L'idelalisib, un inhibidor de la PI3K, en combinació amb rituximab, ha demostrat eficàcia en pacients amb LLC r/r.⁶⁴

A l'assaig clínic de fase III Study 116, que va comparar un braç control amb placebo + rituximab enfront d'un braç experimental amb idelalisib + rituximab, la SLP a les 24 setmanes va ser del 93 % al braç experimental, en comparació del 46 % al braç control (HR = 0,15 [IC95%: 0,10–0,32]).

No obstant això, la toxicitat associada a la combinació d'idelalisib + rituximab, especialment en les reactivacions d'infeccions per citomegalovirus, juntament amb la disponibilitat d'alternatives terapèutiques més eficaces i segures, com els iBTK i els inhibidors de BCL-2, ha comportat, malgrat disposar d'indicació finançada, que el seu ús quedi actualment restringit a pacients sense alternatives terapèutiques adequades.

Taula 6. Estudis en pacients amb LLC r/r després d'IQT (segona línia)

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
65	RESSONAT Byrd JC <i>et al.</i> , <i>N Engl J Med</i> , 2014	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu, obert Seguiment: 9,4 mesos	391	ibrutinib vs. ofatumumab en LLC r/r	Objectiu primari					Ibrutinib superior a ofatumumab en SLP, SG i respostes fins i tot en pacients amb pronòstic desfavorable.
					SLP (mesos)	NA	8,1	< 0,001	0,22 (0,15–0,32)	
					Objectius secundaris					
					SG (9,4 mesos) Taxa SG a 12 m	Dades immadures 90 % vs. 81 %		0,0049	0,43 (0,24–0,79)	
		TRG	42,6 %	4,1 %	< 0,001					
56	RESSONAT a 6 anys Munir T. <i>et al.</i> , (2019) <i>Am J Hematol.</i> 2019	Fase III (actualització a 6 anys) Seguiment: 74 mesos	391	ibrutinib vs. ofatumumab en LLC r/r	Objectiu primari					Benefici superior d'ibrutinib en població de més risc citogenètic. Es va permetre el creuament de pacients d'ofatumumab a ibrutinib. La SG censurada per creuament de pacients va ser superior amb ibrutinib.
					SLP (mesos)	44,1 (8,5–56,2)	8,1 (7,8–8,3)	< 0,0001	0,148 (0,113–0,196)	
					Objectius secundaris					
					SG (mesos)	67,7 (61,0–NA)	65,1 (50,6–NE)		0,810 (0,602–1,091) Independent del creuament a ibrutinib (68 %)	
		TRG	91 %							

Taula 6. Estudis en pacients amb LLC r/r després d'IQT (segona línia)

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
64	Furmann RR et al. <i>N Engl J Med.</i> 2014	Fase III, aleatoritzat, multicèntric	220	idelalisib + rituximab vs. placebo + rituximab	Objectiu primari					Progressió a tract. previ dins dels darrers 24 mesos. 78 % > 65 anys 40 % amb ClCr < 60 mL/min. Principals EA amb idelalisib: febre, fatiga, nàusees, calfreds i diarrea.
					SLP (24 setmanes) - Mediana SLP	93 % NA	46 % 5,5 mesos	< 0,0001	0,15 (0,08–0,28)	
					Objectius secundaris					
					SG a 12 mesos RG	92 % vs. 80 % 81 % vs. 13 %	< 0,001 < 0,001	0,28 (0,09–0,86) 29,92 (odds ratio)		
62	MURANO JF Seymour et al. <i>NEJM,</i> 2018	Fase III, aleatoritzat	389	venetoclax + rituximab vs. bendamustina + rituximab	Objectius primaris					Mediana seguiment: 23,8 m. EA més freqüent: neutropènia.
					SLP	NA	17 mesos			
					SLP a 2 anys	84,9 %	36,3 %	< 0,001	0,17 (0,11–0,25)	
					Objectius secundaris					
					SG	NA	NA		0,48 (0,25–0,90)	
SLP a 2 anys (del17p)	81,5 %	27,8 %		0,13 (0,05–0,29)						

Taula 6. Estudis en pacients amb LLC r/r després d'IQT (segona línia)

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
60	ALPINE JR Brown et al. NEJM, 2023	Fase III, aleatoritzat	652	zanubrutinib vs. ibrutinib	Objectiu primari					Mediana seguiment: 29,6 m. EA més freqüents: diarrea, hipertensió i neutropènia.
					RG	83,5 % vs. 74,2 %				
					Objectius secundaris					
					SLP	26,6 % vs. 36,3 %		0,002	0,65 (0,49–0,86)	
					SLP a 2 anys	78,4 % vs. 65,9 %				
					SLP (del[17p]/TP53 m)	32 % vs. 48 %				
SLP (del[17p]/TP53 m)	72,6 % vs. 54,6 %									
SG a 2 anys	14,7 % vs. 18,5 %		0,76 (0,51–1,11)							

Taula 6. Estudis en pacients amb LLC r/r després d'IQT (segona línia)

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)		
57	ELEVATE-R/R Byrd JC et al., <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2021	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu, obert de no inferioritat	533	acalabrutinib vs. ibrutinib LLC r/r	Objectiu primari					Mediana seguiment: 40,9 mesos. Marge de no inferioritat: 30 %. Principals infeccions: pneumònia, casos de sepsi i infeccions del tracte urinari. Més infeccions fúngiques oportunistes i segones neoplàsies amb acalabrutinib. Discontinuacions de tractament per EA: 14,7 % acalabrutinib vs. 21,3 % ibrutinib. Limitació: estudi obert.	
					SLP (mesos)	38,4 vs. 38,4			1 (0,79–1,27)		
					Objectius secundaris:						
					Incidència FA (qualsevol grau)	9,4 % vs. 16 %		0,02			
					Incidència infeccions ≥ G3	30,8 % vs. 30 %					
					Incidència Richter	3,8 % vs. 4,9 %					
SG	NA vs. NA			0,82 (0,59–1,15)							

1L: primera línia; **2L:** segona línia; **Ctrl.:** control; **MMR:** malaltia mínima residual; **MMRi:** malaltia mínima residual indetectable; **Exptal.:** experimental; **FCR:** fludarabina + ciclofosfamida + rituximab. **FA:** fibril·lació auricular; **IGHV:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina; **IGHV-M:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina mutada; **IGHV-NM:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina no mutada; **IQT:** immunoquimioteràpia; **LLC:** leucèmia limfàtica crònica; **MO:** medul·la òssia; **NA:** no aconseguida; **NE:** no estimable; **OR:** oral; **RC:** resposta completa; **RCi:** resposta completa incompleta; **RP:** resposta parcial; **SG ITT:** supervivència global per intenció de tractar; **SG:** supervivència global; **SLP:** supervivència lliure de progressió; **SP:** sang perifèrica; **TRC:** taxa de resposta completa; **TRG:** taxa de resposta global; **tract.:** tractament.

C.2 Recaiguda després d'inhibidors BTK

Pacients intolerants o refractaris a inhibidors covalents de BTK

Les situacions d'intolerància i refractarietat al tractament són dos escenaris clínics diferenciats, que impliquen decisions terapèutiques específiques.

En ambdós contextos, en el moment de la redacció d'aquesta guia, no hi ha dades que permetin recomanar l'ús d'esquemes d'IQT després del tractament amb un inhibidor covalent de BTK.

C.2.1 Pacients intolerants a un iBTK

Estudis en la pràctica clínica real han descrit taxes variables de discontinuació d'ibrutinib degudes a EA, que oscil·len entre el 5,9 % i el 49 % dels casos.⁶⁶⁻⁶⁷ Quan un pacient presenta EA relacionats amb un iBTK, s'han de seguir les recomanacions recollides a la fitxa tècnica de cada fàrmac per valorar-ne la reintroducció, amb o sense ajust de dosi. Quan l'iBTK se suspèn de manera definitiva per intolerància, cal avaluar novament si el pacient compleix criteris de malaltia activa i d'inici de tractament.

En cas de requerir continuar amb tractament, la primera opció terapèutica consisteix a canviar un altre iBTK covalent alternatiu, atès que es manté l'eficàcia i el percentatge de recurrència de l'EA que va motivar la discontinuació acostuma a ser menor. Les dades disponibles fan referència principalment a l'ús d'iBTK de segona generació, com acalabrutinib o zanubrutinib, més selectius, després d'intolerància a ibrutinib. En canvi, hi ha escassa evidència sobre l'ús d'ibrutinib després d'intolerància a un iBTK de segona generació.

Segons l'assaig clínic de fase I/II ACE-CL-001, que va incloure una cohort de 33 pacients amb una mediana de 4 línies de tractament prèvies i que havien suspès ibrutinib per EAG, la taxa de resposta objectiva (TRO) va ser del 76 %. El tractament amb acalabrutinib va ser ben tolerat i, després d'una mediana de seguiment de 19 mesos, el 70 % dels pacients continuaven en tractament i només el 9 % l'havien interromput a causa d'un EA. Dels 61 EA relacionats prèviament amb ibrutinib, el 72 % no van reaparèixer i el 13 % van reaparèixer amb un grau de toxicitat inferior durant el tractament amb acalabrutinib.⁶⁸⁻⁶⁹

En un estudi de fase II que va incloure pacients amb neoplàsies de cèl·lules B madures, entre elles LLC, tractats amb zanubrutinib després d'haver presentat intolerància a ibrutinib (n = 57, cohort 1) o a acalabrutinib i/o ibrutinib (n = 10, cohort 2), la majoria dels EA no van reaparèixer amb zanubrutinib (70 % a la cohort 1 i 83 % a la cohort 2). Entre els EA que van reaparèixer, 7 de 34 (21 %) a la cohort intolerant a ibrutinib i 2 de 3 (64 %) a la cohort intolerant a acalabrutinib (amb o sense ibrutinib), ho van fer amb la mateixa gravetat, mentre que el 79 % i el 33 %, respectivament, van reaparèixer amb un menor grau de toxicitat. No es van observar recurrències amb més gravetat.⁷⁰

Si la toxicitat ha estat greu, especialment de tipus cardiovascular o hemorràgic, i el pacient presenta LLC amb criteris de tractament, es pot considerar com a primera alternativa la combinació de venetoclax + rituximab.

En tots els pacients que han rebut un iBTK com a tractament inicial, ja sigui per recaiguda o per intolerància, i en els quals es planteja una segona línia amb un iBCL-2, cal avaluar la presència de factors biològics d'alt risc, com ara mutació de TP53 o deleció 17p, i considerar, fins i tot en el cas de resposta favorable a venetoclax, la possible indicació futura de teràpia cel·lular (CAR-T o trasplantament al·logènic) en línies posteriors.

C.2.2 Pacients refractaris o en recaiguda després d'un iBTK

En aquest escenari clínic, es recomana, fins i tot en presència d'evidència de progressió sota tractament amb un iBTK, mantenir aquest tractament fins a l'inici de la teràpia de rescat, ja que la suspensió de l'iBTK pot provocar una progressió sobtada de la malaltia. Així mateix, s'han descrit casos amb un comportament clínic que simula una transformació histològica o un quadre de pseudo-Richter.⁷¹⁻⁷² En aquest context, està contraindicat el canvi a un altre iBTK covalent alternatiu.

En aquesta situació, és aconsellable repetir l'estudi d'alteracions de TP53/del(17p) per tal d'orientar l'estratègia terapèutica posterior, així com realitzar un estudi molecular per detectar l'aparició de mutacions adquirides a BTK. Aquestes mutacions s'identifiquen en aproximadament el 65-70 % de les progressions sota tractament amb iBTK, i les més freqüents són BTK-C481S i PLCG232-34.^{30,73,74} Ambdues confereixen resistència a tots els iBTK covalents disponibles. La mediana de temps entre l'aparició de la mutació i la recaiguda clínica és de 9,3 mesos.³⁰

L'opció terapèutica recomanada en primer lloc en aquests casos és el tractament amb venetoclax + rituximab, ja que, a més de les dades sobre la seva eficàcia en pacients prèviament exposats a iBTK (detallats al final d'aquest apartat), venetoclax ha demostrat ser també actiu en pacients amb la mutació C481S de BTK C481S100. Un estudi que va avaluar de forma conjunta pacients amb LLC de 4 assaigs de fase I i fase II, va incloure 146/347 pacients tractats amb venetoclax (400 mg/dia) que havien rebut prèviament ibrutinib i van assolir una TRG del 73,5 % amb una mediana de seguiment de 28,8 mesos.

En les anàlisis de regressió multivariant, ajustades per altres variables, l'exposició prèvia a inhibidors de la via del receptor del limfòcit B (BCRi) es va associar a una *odds ratio* de 2,2 (IC95%: 1,4–3,5) per al fracàs en assolir resposta, i a una *odds ratio* de 5:1 (IC95%: 2,6–10,1) per al fracàs en aconseguir una RC.⁷⁵

Com hem esmentat prèviament, a més de l'esquema de l'estudi MURANO, venetoclax es pot administrar en monoteràpia de manera continuada. L'estudi pivotal de fase II de venetoclax en monoteràpia, que va incloure 127 pacients amb LLC r/r a ibrutinib, va mostrar una TRO del 65 %, confirmant l'eficàcia de venetoclax després d'ibrutinib.⁷⁶ Dades de la pràctica clínica real han corroborat aquests resultats. En una sèrie de 167 pacients que van interrompre l'iBTK, 26 van rebre venetoclax com a següent línia de tractament, amb una TRG del 73,6 %.⁷⁷

En una anàlisi retrospectiva de 141 pacients tractats amb venetoclax en la pràctica clínica, el 89 % dels pacients havien rebut prèviament un iBTK i la TRG va ser del 72 %. En un estudi multicèntric posterior més gran, que va incloure 297 pacients amb LLC tractats amb venetoclax en la pràctica clínica, el 80 % dels pacients havien estat prèviament exposats a ibrutinib i, després d'una mediana de seguiment de 12 mesos, el 60 % dels pacients seguien amb el tractament amb venetoclax.⁷⁸

En una altra anàlisi retrospectiva de vida real en 342 pacients amb LLC tractats amb venetoclax, dels quals el 78 % havien rebut prèviament ibrutinib, la TRG va ser del 81 %, sense diferències en funció de l'edat.⁷⁹

En resum, tant els assaigs clínics prospectius com l'evidència procedent de la pràctica clínica real donen suport a l'eficàcia de venetoclax després del tractament amb ibrutinib.⁸⁰

Aquest subgrup de pacients, que ja no és candidat a un iBTK covalent i es troba en tractament amb venetoclax, especialment aquells amb criteris biològics d'alt risc, constitueix un grup de maneig clínic complex i de pronòstic desfavorable un cop es produeix la progressió després d'un iBCL-2. Per aquest motiu, es recomana considerar de manera precoç, o almenys preveure, la possible indicació de teràpia cel·lular posterior, com ara teràpia CAR-T o trasplantament al·logènic.

En aquest context, es pot valorar l'ús d'inhibidors no covalents de BTK. Aquesta família de fàrmacs exerceix una inhibició reversible i altament selectiva de la BTK. Entre ells, el fàrmac amb més desenvolupament clínic és pirtobrutinib, que ha mostrat una elevada activitat en pacients amb LLC prèviament tractats amb un iBTK, assolint una TRG del 81 % (79,7 % en aquells que també havien rebut prèviament un iBCL-2), sense observar-se diferències significatives d'eficàcia en funció de la presència o absència de la mutació BTK C481S.

Amb una mediana de seguiment de 27,5 mesos, la mediana de la SLP va ser de 19,4 mesos (15,9 mesos enfront de 23,0 mesos en el cas que haguessin rebut o no prèviament un iBCL-2, respectivament), i no es va assolir la mediana de SG. A més, pirtobrutinib va presentar un perfil de seguretat molt favorable, amb una incidència menor d'EA específics de classe en comparació amb els iBTK covalents i una taxa molt baixa de discontinuació per EA (2,5 %).⁸¹⁻⁸²

Actualment, pirtobrutinib està indicat en pacients amb LLC r/r que hagin estat tractats prèviament amb un iBTK i, a Espanya, està pendent d'avaluar-ne el finançament.

Taula 7. Recaiguda després d'inhibidors de BTK

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	
69	ACE-CL-208 Rogers KA et al., Haematologica 2021	Fase II, multicèntric, braç únic amb intolerants a ibrutinib	60	acalabrutinib 100 mg/12 hores	Objectiu primari			28 % pacients amb del(17p). Mediana de seguiment: 35 mesos.
					TRO amb del(17p)	73 % (IC95: 60–84 %)	71 % (IC95: 44–90 %)	
					Objectius secundaris			
					SLP TTNT SG	NA 44 mesos (IC95: 27–NE) NA		
70	Shadman M Lancet Haematologica 2023	Fase II, multicèntric, braç únic Cohort 1: intolerants a ibrutinib Cohort 2: intolerants a acalabrutinib o a acalabrutinib + ibrutinib	Cohort 1:57 Cohort 2:10	zanubrutinib 160 mg/12 hores o 360 mg/24 hores	Objectiu primari			No va haver-hi recurrencies amb més gravetat d'intolerància.
					% no recurrència de la intolerància	70 % cohort 1 83 % cohort 2		
					Objectius secundaris			
					Gravetat de la intolerància: - Mateixa gravetat - Menor gravetat	21 % cohort 1 67 % cohort 2 79 % cohort 1 33 % cohort 2		
76	Jones JA Lancet Oncol. 2018	Fase II, multicèntric, braç únic	91	venetoclax 400 mg/dia (amb escalada de dosi setmanal 20/50/100/200 mg)	Objectiu primari			
					TRO	65 % (IC95: 53–74)		
					Objectius secundaris			
					SLP	24,7 mesos (IC95: 19,2–NA)		

Taula 7. Recaiguda després d'inhibidors de BTK

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
81	BRUIN CLL-321 JP Sharman et al. <i>J Clin Oncol</i> , 2025	Fase III, aleatoritzat	238	pirtobrutinib vs. idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab	Objectius primaris					Mediana de seguiment: 17,2 mesos. Es va permetre el creuament entre els braços de tractament.
					SLP - Comitè independent (mesos)	14 (11,2–16,6)	8,7 (8,1–10,4)	0,0002	0,54 (0,39–0,75)	
					SLP - investigador	15,3 (12,8–19,9)	9,2 (7,3–10,6)	< 0,0001	0,48 (0,34–0,67)	
					TP53m i/o del(17p)				0,59 (0,38–0,92)	
					IGHV-NM				0,61 (0,42–0,88)	
					Cariotip complex				0,37 (0,23–0,58)	
					Objectius secundaris					
					SG 18 mesos	73,4 (63,9–80,7)	70,8 (60,9–78,7)	0,7202	1,09 (0,68–1,75)	
SG	29,7 (27,1–NE)	NA (28,9–NE)								
SLE	14,1 (11,4–17)	7,6 (4,8–8,8)	< 0,001	0,39 (0,28–0,53)						
TTNT	24 (17,8–29,7)	10,9 (8,7–12,5)	< 0,0001	0,37 (0,25–0,52)						

EA: esdeveniments adversos; **Ctrl.:** control; **Exptal.:** experimental; **IGHV:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina; **IGHV-M:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina mutada; **IGHV-NM:** regió variable de la cadena pesada d'immunoglobulina no mutada; **LLC r/r:** leucèmia limfàtica crònica; **m:** mesos; **NA:** no aconseguida; **NE:** no estimable; **RC:** resposta completa; **RG:** resposta global; **SG:** supervivència global; **SLE:** supervivència lliure d'esdeveniments; **SLP:** supervivència lliure de progressió; **TRC:** taxa de resposta completa; **TRG:** taxa de resposta global; **TTNT:** temps fins al següent tractament; **r/r:** en recaiguda o refractària; **tract.:** tractament.

C.3 Recaiguda després d'inhibidors BCL-2

Actualment no hi ha estudis prospectius ni comparatius que permetin recomanar un esquema terapèutic amb un benefici clarament establert en aquest context. No obstant això, hi ha evidències procedents de subanàlisis de cohorts i d'estudis retrospectius que permeten formular recomanacions orientatives.

La majoria dels pacients que recauen després d'un tractament amb inhibidors de BCL-2 (venetoclax) ho fan després d'haver rebut esquemes de tractament de durada finita, com els utilitzats en el tractament de rescat després d'IQT amb rituximab + venetoclax (estudi MURANO), o la combinació d'obinutuzumab + venetoclax en primera línia (estudi CLL14).

Aquests pacients es consideren “exposats” a venetoclax i no “refractaris”. Això no obstant, les recomanacions terapèutiques després de la recaiguda a aquests esquemes s'han de diferenciar en funció de determinades característiques clíniques i biològiques.

C.3.1 Pacients en progressió després d'un esquema amb venetoclax + rituximab

En els pacients que progressen després del tractament amb venetoclax + rituximab i presenten mutacions de TP53, el tractament d'elecció és un iBTK administrat de manera indefinida.⁸³ Les taxes de resposta global després del rescat amb iBTK arriben al 100 %, amb una durada prolongada de la resposta (> 20 mesos).

En aquells pacients que progressen després de l'esquema de venetoclax + rituximab i no presenten alteracions de TP53/del(17p), especialment en absència de recaiguda precoç (< 24–36 mesos), el retractament amb venetoclax + rituximab ha demostrat una TRG del 72 %, amb una TRG del 72 %, amb una mediana de SLP de 23,3 mesos. En aquest subgrup de pacients, sembla que el retractament amb venetoclax + rituximab previ a la utilització d'un iBTK indefinit constitueix l'opció terapèutica més adequada.⁸⁴

C.3.2 Pacients en progressió després d'un esquema de tractament amb obinutuzumab + venetoclax

Atesa la introducció relativament recent d'aquesta combinació a l'arsenal terapèutic de primera línia, es disposa d'escasses dades de progressió procedents de la pràctica clínica real. En el moment actual, en casos de recaiguda tardana, una de les opcions terapèutiques disponibles és el retractament amb la combinació de venetoclax + rituximab, que constitueix una de les alternatives finançades per al tractament de rescat en la LLC.⁸⁴ En qualsevol altre situació clínica, cal oferir un iBTK de segona generació administrat de forma continuada fins a progressió de la malaltia o l'aparició de toxicitat inacceptable.

C.3.3 Pacients en progressió després del tractament amb venetoclax en monoteràpia continuada

L'ús de venetoclax en monoteràpia fins a progressió no és una estratègia recomanada per la majoria de les guies terapèutiques. Tot i això, en el nostre entorn la seva indicació en monoteràpia està finançada en pacients amb LLC i mutació de *TP53* i/o deleció 17p que no són candidats a tractament amb un iBTK o que han fracassat prèviament amb aquesta estratègia. Hi ha pacients que van iniciar tractament amb venetoclax en monoteràpia sota aquesta indicació en les fases inicials de la incorporació de la teràpia dirigida fa alguns anys.

En els casos de recaiguda després de tractament amb venetoclax en monoteràpia, i sempre que el pacient no hagi presentat progressió prèvia durant el tractament amb un iBTK covalent, cal fer el tractament amb un iBTK de segona generació. L'adquisició de la mutació recurrent Gly101Val en el gen *BCL-2*, que confereix resistència a venetoclax, és un mecanisme ben descrit de resistència secundària que s'observa únicament amb el tractament continuat amb venetoclax i que no s'ha descrit després d'esquemes de durada fixa de 12 a 24 mesos.⁸⁵

Taula 8. Recaiguda després d'inhibidors de BCL-2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p		HR (IC95%)
83	Harrup R. et al., ASH 2020	Fase III, aleatoritzat, multicèntric. Part de l'assaig MURANO	389	venetoclax + rituximab (VR) vs. bendamustina + rituximab (BR) en LLC r/r	Objectius primaris				SG superior amb VR en comparació amb BR. Els pacients retractats amb venetoclax o tractats amb iBTK després de la progressió de la malaltia van demostrar altes taxes de resposta. Absència de grup control en retractament. Grandària dels subgrups petits.	
					TRG	70,5 %	81,7 %			
					TTNT (mesos)	57,8	23,9	> 0,001		0,26 (0,20–0,35)
					Objectius secundaris					
					TR a iBTK com a teràpia subsequènt	100 % de resposta (14/14) amb mediana de durada de tractament de 21,9 mesos				
	TR a retractament amb venetoclax	72,2 % de resposta amb mediana de durada de tractament de 11,4 mesos								
84	Thompson MC et al., Blood Adv 2022	Retrospectiu, multicèntric, internacional	46	Pacients retractats amb venetoclax després de 1L de tractament amb règims que inclouen venetoclax en LLC r/r	Objectius primaris				Estudi retrospectiu. Limitacions metodològiques, però resultats encoratjadors per a població refractària o amb doble exposició a iBTK i venetoclax.	
					TRG	79,5 %				
					RC	33,3 %				
					RP	46,2 %				
					ME	18 %				
Progressió malaltia	2,6 %									
Objectius secundaris										
	Mediana SLP (mesos)	25 (IC95%: 17–42)								

1L: primera línia; **Exptal.**: experimental; **iBTK**: inhibidors de la tirosina-cinasa de Bruton; **LLC r/r**: leucèmia limfàtica crònica en recaiguda refractària; **ME**: malaltia estable; **RC**: resposta completa; **RP**: resposta parcial; **TR**: taxa de resposta; **TRG**: taxa de resposta global.

C.4 Recaiguda després d'inhibidors de BTK i BCL-2

Es consideren pacients doblement refractaris aquells amb LLC que han progressat després del tractament amb un iBTK covalent i han experimentat una progressió precoç després d'un inhibidor de BCL-2 (venetoclax).

Aquest escenari clínic es preveu cada cop més freqüent a curt i a mitjà termini en la pràctica clínica habitual. Els pacients doblement refractaris són un grup de molt alt risc i es consideren una necessitat mèdica no coberta.⁸⁶⁻⁸⁷ En l'actualitat, no es disposa d'una alternativa terapèutica eficaç finançada i, sempre que sigui possible, tots els pacients amb LLC refractaris a iBTK i a iBCL-2 haurien de ser inclosos en assaigs clínics.

En pacients joves, cal considerar la possibilitat d'un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics o la inclusió en un assaig clínic amb teràpies de cèl·lules CAR-T.⁸⁸ Les dades més prometedores en aquest context s'han comunicat amb lisocabtagèn maraleucel, d'acord amb els resultats de l'estudi TRANSCEND CLL 004 (vegeu l'apartat D.2 Teràpia CAR-T).

En pacients no candidats a teràpies cel·lulars, es pot valorar l'ús d'iBTK no covalents. A l'estudi BRUIN, amb un seguiment actualitzat superior a 2 anys, la TRG va ser del 79,7 %, amb una mediana de SLP de 15,9 mesos en pacients doblement exposats (prèviament exposats a iBCL-2 i a iBTK covalent) tractats amb pirtobrutinib.^{82,89} Actualment, pirtobrutinib té indicació en pacients amb LLC r/r prèviament tractats amb un iBTK i es troba en procés d'avaluació de preu i finançament al SNS.

Les combinacions d'iBTK i iBCL-2 (de moment aprovades a Espanya en el context de recaiguda) poden permetre el control transitori de la malaltia mentre es disposa d'altres alternatives terapèutiques.⁹⁰⁻⁹²

L'ús d'inhibidors de PI3K, com la combinació d'idelalisib + rituximab, constitueix una alternativa aprovada, tot i que d'eficàcia limitada i amb una toxicitat rellevant. La seva utilització s'hauria de reservar exclusivament per a situacions en què no hi hagi cap altra opció terapèutica disponible i, preferentment, com a tractament pont cap a una altra estratègia, idealment una teràpia cel·lular, atesa la curta durada de les respostes observades.⁶⁴

Taula 9. Recaiguda després d'inhibidors de BTK + BCL-2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	
88	Tournilhac O. et al., <i>Bone Marrow Transplant</i> 2023	Anàlisi retrospectiva de 10 anys (2009-2019) del registre d'EBMT Multicèntric	3.011	Pacients que havien rebut TPH al·logènic en LLC	Objectius primaris			Reducció en el nombre de TPH al·logènics després de la introducció de teràpies dirigides. El TPH al·logènic continua sent una opció vàlida per a pacients doblement refractaris o amb malaltia d'alt risc.
					SLP (mesos)	46 % (IC95%: 44–48 %)		
					3 anys	38 % (IC95%: 35–40 %)		
					5 anys			
					SG (mesos)	58 % (IC95%: 56–60 %)		
					3 anys	50 % (IC95%: 48–52 %)		
					5 anys			
Objectius secundaris								
Mortalitat no relacionada amb recaiguda a 3 anys					9,5 %			
TR a 3 anys					29,5 %			
Ús de teràpies dirigides pre-TPH al·logènic:								
idelalisib sí vs. no					6,9 % (n = 91) vs. 93,1 % (n = 1.235)			
ibrutinib sí vs. no					20,4 % (n = 271) vs. 79,6 % (n = 1.055)			
venetoclax sí vs. no					7,4 % (n = 98) vs. 92,6 % (n = 1.228)			

Taula 9. Recaiguda després d'inhibidors de BTK + BCL-2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	
95	Frey NV. <i>et al.</i> , J Am Soc Clin Oncol 2020	Prospectiu, aleatoritzat		Infusió cèl·lules CAR-T anti-CD19 (CART-19) en LLC r/r a dosi baixa (5×10^7 cèl·lules) i a dosi alta (5×10^8 cèl·lules)	Objectius primaris			Mediana seguiment: 31,5 mesos. Pacients d'alt risc. La dosi alta va mostrar més incidència de síndrome d'alliberament de citocines.
					TRC a 3 mesos:			
					Dosi baixa	15 % (IC90%: 3–41)		
					Dosi alta	36 % (IC90%: 14–65)		
					Objectius secundaris			
					TRG (dosi baixa vs. dosi alta)	29 % vs. 53 %		
Mediana SLP (mesos) (dosi baixa vs. dosi alta)	1 vs. 40,2							
Mediana SG (mesos) (dosi baixa vs. dosi alta)	64 vs. NA							
89	Mato AR <i>et al.</i> , N Engl J Med 2023	Fase I-II, multicèntric	247	pirtobrutinib en LLC r/r després d'iBTK covalent	Objectiu primari			Mediana de 3L prèvies. Mediana seguiment: 19,4 mesos. EA més freqüents: infeccions, sañat i neutropènia.
					RG	73,3 % (IC95%: 67,3–78,7)		
					Objectius secundaris			
					RP amb limfocitosi	82,2 % (IC95%: 76,8–86,7)		
					SLP (mesos) després d'iBTK	19,6 (IC95%: 16,9–22,1)		
					SLP (mesos) després d'iBTK i iBCL-2	22,1 (IC95%: 19,6–27,4)		
					SG a 12 mesos	86,0 % (IC95%: 81,0–89,8)		
SG a 18 mesos	80,5 % (IC95%: 74,8–85,0)							

Taula 9. Recaiguda després d'inhibidors de BTK + BCL-2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	
90	Estudi CLARITY Hillmen P. et al., <i>J Clin Oncol Off</i> <i>J Am Soc Clin Oncol.</i> 2019	Fase II, sense braç control	54	ibrutinib + venetoclax en LLC r/r durant 12 mesos de tractament	Objectius primaris			Manca de grup control amb nombre de pacients petit. Mediana seguiment: 21,1 mesos.
					MMR al mes 14: MMR negativa a la sang MMR negativa a la MO	28 pacients (53 %) 19 pacients (36 %).		
					Objectius secundaris			
					TRG	47 pacients (89 %)		
					SLP (mesos)	Després d'una mediana de seguiment de 21,1 mesos: 1 pacient va progressar i els altres seguien vius.		
					SG (mesos)			

2L: segona línia; **3L**: tercera línia; **EA**: esdeveniments adversos; **Ctrl.**: control; **DR**: durada de la resposta; **Exptal.**: experimental; **IBTK**: inhibidors de la tirosina-cinasa de Bruton; **LLC r/r**: leucèmia limfàtica crònica en recaiguda o refractari; **m**: mesos; **LLP r/r**: limfoma limfocític petit en recaiguda o refractari; **MMR**: malaltia mínima residual; **MMRi**: malaltia mínima residual indetectable; **MO**: medulla òssia; **NA**: no aconseguida; **RC**: resposta completa; **RCi**: resposta completa incompleta; **RG**: resposta global; **RP**: resposta parcial; **SG**: supervivència global; **SLP**: supervivència lliure de progressió; **TPH**: trasplantament de progenitors hematopoètics; **TRC**: taxa de resposta completa; **TRG**: taxa de resposta global; **TRO**: taxa de resposta global; **tract.**: tractament.

Recomanacions de tractament de segona línia i línies posteriors

En primer lloc, cal valorar la possibilitat d'incloure els pacients en assaigs clínics, sempre que estiguin disponibles.

1. Pacients en recaiguda després d'immunoquimioteràpia (ITQ).

- **Si el pacient presenta mutació de TP53/del(17p)**, es recomana tractament continuat amb un iBTK: acalabrutinib (nivell d'evidència IA), zanubrutinib (nivell d'evidència IA) o ibrutinib (nivell d'evidència IB). Es prioritzarà l'ús d'iBTK de segona generació (acalabrutinib i zanubrutinib), considerats alternatives terapèutiques equivalents.
- **Si el pacient no presenta mutació de TP53/del(17p)**, es recomana prioritzar la combinació venetoclax + rituximab (nivell d'evidència IA).

2. Pacients que progressen durant el tractament amb un iBTK.

Es recomana el tractament amb venetoclax + rituximab (nivell d'evidència IIIA).

3. Pacients intolerants a un iBTK.

Es recomana canviar a un altre iBTK alternatiu (nivell d'evidència IIIB).

4. Pacients en recaiguda després de tractament amb un inhibidor de BCL-2.

- **Intolerància o recaiguda precoç:** es recomana tractament continuat amb un iBTK: acalabrutinib (nivell d'evidència IIB), zanubrutinib (nivell d'evidència IIB) o ibrutinib (nivell d'evidència IIB). Es prioritzarà l'ús d'iBTK de segona generació (acalabrutinib i zanubrutinib), com a alternatives terapèutiques equivalents.
- **Recaiguda tardana:**
 - **Si el pacient presenta mutació de TP53/del(17p)**, es recomana tractament continuat amb un iBTK: acalabrutinib (nivell d'evidència IIB), zanubrutinib (nivell d'evidència IIB) o ibrutinib (nivell d'evidència IIB). Es prioritzarà l'ús d'inhibidors de segona generació (acalabrutinib i zanubrutinib), com alternatives terapèutiques equivalents.
 - **Si el pacient no presenta mutació de TP53/del(17p)**, es recomana prioritzar la combinació venetoclax + rituximab (nivell d'evidència IIB).

5. Pacients en recaiguda després de tractament amb iBTK i iBCL-2.

Si no hi ha cap assaig clínic disponible, com a tractament assistencial es disposa d'ITQ (nivell d'evidència IIIB), idelalisib + rituximab (nivell d'evidència IIIB) i cal considerar la consolidació amb trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics (nivell d'evidència IVB).

D. Paper del trasplantament i altres teràpies

D.1 Trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics

El trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics (TPH al·logènic) es considera el primer tractament potencialment curatiu en la LLC. Tot i que la seva eficàcia no s'ha demostrat en estudis aleatoritzats, diversos treballs han mostrat que permet assolir un control perllongat de la malaltia en aproximadament el 30-50 % dels pacients.

Tot i que les corbes de SG empitjoren de forma progressiva amb el temps, una troballa rellevant d'aquestes anàlisis és que els pacients que romanen lliures de recaiguda 5 cinc anys després del procediment presenten una probabilitat del 79 % de seguir vius i en remissió 5 cinc anys després del trasplantament.

Amb la irrupció dels nous fàrmacs dirigits, com els inhibidors de la BTK, de BCL-2 i de PI3K, el pronòstic dels pacients amb LLC ha canviat substancialment i s'han redefinit els criteris d'alt risc. En aquest context, el TPH al·logènic ha passat a ocupar una posició més tardana dins dels algorismes terapèutics. En conseqüència, els diferents registres han comunicat un descens en el nombre de trasplantaments al·logènics d'entre el 60 % i el 68 % en el període 2012-2017, seguit d'una reducció addicional aproximada de l'1,2 % anual fins al 2022.⁹⁶

D.1.1 Noves teràpies

Hi ha pocs estudis que analitzin pacients tractats amb nous inhibidors que hagin estat sotmesos posteriorment a un TPH al·logènic. En un estudi multicèntric que va incloure 65 pacients tractats exclusivament amb nous agents, es van reportar, després de dos anys de seguiment, una SG del 80 %, una SLP del 60 % i una mortalitat relacionada amb el procediment del 14 %. D'aquests pacients, 53 havien rebut ibrutinib, 26 venetoclax, 13 idelalisib i 17 havien estat tractats tant amb ibrutinib com amb venetoclax.⁹⁷ La comparació entre aquestes cohorts no va mostrar diferències significatives en SG ni en SLP en funció del tractament previ rebut. Així mateix, es va descriure una incidència de malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH) aguda de grau III-IV del 24 % i de MECH crònica moderada a greu del 27 %, xifres comparables a les observades en cohorts històriques.

Un altre estudi, que va incloure 30 pacients tractats amb un iBTK i/o un iBCL-2, va obtenir resultats similars, amb una SG i una SLP als dos anys del 82 % i del 72 %, respectivament.⁹⁸

La majoria dels pacients tractats amb nous fàrmacs en aquestes cohorts, així com en d'altres sèries publicades més petites, havien rebut únicament un dels nous fàrmacs, per la qual cosa les dades disponibles en pacients doblement exposats són limitades. Tot i això, en una sèrie recent de 125 pacients doblement exposats, dels quals 17 van ser sotmesos a un TPH al·logènic, aquest procediment va semblar ser una estratègia eficaç, amb una TRG del 76,5 % i una mediana de la SLP d'11 mesos.⁹⁹

D.1.2 Indicacions de TPH al·logènic en l'era dels inhibidors de BTK i BCL-2

L'any 2022, l'EBMT i l'ERIC (*European Research Initiative on CLL*) van publicar una nova definició del pacient amb LLC d'alt risc, així com una actualització de les indicacions per al TPH al·logènic.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

La nova definició de pacient d'alt risc es basa en l'estat mutacional de TP53 i en la resposta als nous fàrmacs, i estableix dues categories de pacients:

- **LLC d'alt risc tipus I:** inclou pacients en recaiguda o refractaris a la IQT que presenten alteracions de TP53 i/o deleció 17p, però que han respost a algun inhibidor de vies de senyalització.
- **LLC d'alt risc tipus II:** inclou pacients que, amb independència de la presència o no d'alteracions de TP53, han estat refractaris o han recaigut després d'IQT i han progressat durant el tractament amb una de les dues famílies d'inhibidors, tot i que hagin respost prèviament a l'altra, atesa l'escassetat d'opcions terapèutiques disponibles en cas d'una nova progressió.

A la categoria I, el TPH al·logènic s'hauria de considerar únicament en pacients amb baix risc relacionat amb el procediment (edat inferior a 65 anys, absència de comorbiditats rellevants i disponibilitat d'un donant compatible). Per contra, un risc elevat associat al trasplantament (edat avançada, comorbiditats significatives o donant no idoni) constituiria un motiu per no indicar el procediment.

En aquest context, els casos s'han de valorar de forma individualitzada, tenint en compte, a més dels factors esmentats, altres aspectes com el nombre de línies de tractament prèvies, la presència d'un cariotip complex, la tetraploïdia, l'evolució clonal amb adquisició de mutacions potencialment associades a resistència als nous fàrmacs o l'aparició d'una LLC en "fase accelerada". Així mateix, cal considerar si el pacient ha aconseguit una malaltia mínima residual negativa i/o una RC, especialment quan el tractament rebut ha estat un iBCL-2.

A la categoria II, el risc associat a la continuació del tractament amb un segon inhibidor de vies de senyalització és elevat, a causa de les limitades opcions de rescat disponibles després d'una eventual progressió. Aquest context justifica la consideració d'una teràpia cel·lular, com el TPH al·logènic, fins i tot en pacients amb un risc procedimental més elevat, o bé d'una teràpia CAR-T, preferentment en el marc d'un assaig clínic. L'elecció entre ambdues estratègies s'ha de basar en factors individuals, com ara l'estat de la malaltia, la disponibilitat d'un donant idoni, l'accés a CAR-T, així com l'edat i les comorbiditats del pacient.

En resum, en els pacients amb LLC d'alt risc tipus I, la indicació de TPH al·logènic s'hauria de limitar a casos seleccionats, mentre que en els pacients d'alt risc tipus II s'ha de plantejar una estratègia de teràpia cel·lular, que pot incloure tant CAR-T com TPH al·logènic, sempre que el pacient sigui candidat.

No obstant això, més recentment, les guies de l'NCCN publicades l'any 2024 restringeixen la indicació de trasplantament al·logènic als pacients doblement refractaris, tant a un iBTK com a venetoclax. Aquest canvi reflecteix la disponibilitat de noves opcions terapèutiques i comporta una indicació cada vegada més restringida del trasplantament al·logènic en pacients amb LLC.¹⁰²

D.2 Teràpia CAR-T

Atès que es tracta d'una opció terapèutica que, en el moment actual, no disposa d'indicació aprovada per l'EMA per al tractament de la LLC, queda fora de l'abast principal d'aquesta guia. Per aquest motiu, no se'n fa una revisió exhaustiva i únicament s'esmenten alguns dels assaigs clínics més rellevants publicats fins ara, sense posicionar-los dins d'un algorisme terapèutic.

Fins ara, el principal antigen diana de les teràpies amb cèl·lules CAR-T en la LLC ha estat CD19. De manera global, la taxa de respostes completes se situa al voltant del 40 %, i la majoria són duradores. La indicació de la teràpia CAR-T en la LLC està condicionada pels importants avenços assolits amb l'ús d'iBTK i iBCL-2, com ibrutinib, acalabrutinib i venetoclax. No obstant això, hi ha una proporció de pacients que desenvolupa resistència a aquestes teràpies dirigides, i és en aquest subgrup on les teràpies amb cèl·lules CAR-T poden constituir una opció terapèutica.

D.2.1 Lisocabtagèn maraleucel (liso-cel)

En un estudi que va incloure 49 pacients amb LLC r/r, es va obtenir una TRG del 70 % i una taxa de RC del 17 %, amb una mediana de la durada de la resposta de 21,3 mesos. La SG i la SLP als 5 anys van ser del 35 % i del 21 %, respectivament. En aquesta cohort, el 96 % dels pacients presentaven cariotip complex i/o deleció 17p, i el 94 % eren refractaris a ibrutinib.¹⁰³

L'estudi de fase I-II TRANSCEND va incloure un total de 117 pacients amb LLC tractats amb una dosi única de 1×10^8 cèl·lules CAR-T. D'aquests, el 88 % era refractaris a iBTK, el 78 % a venetoclax i el 61 % era doblement refractari. Els resultats d'eficàcia van mostrar una TRG del 42,9 %, amb un 18,4 % de respostes completes. La mediana de la durada de la resposta va ser de 35,3 mesos. A la cohort de pacients doblement refractaris es van observar resultats similars i, a més, el 64 % de les respostes es van associar a malaltia mínima residual negativa, amb una mediana de la SLP de 26,2 mesos en comparació amb els 2,8 mesos en els pacients amb MMR detectable.^{94,104}

Lisocabtagèn maraleucel ha rebut l'aprovació accelerada per part de la FDA per al tractament de pacients amb LLC r/r després d'exposició prèvia a iBTK i iBCL-2. Actualment, no disposa d'indicació aprovada per l'EMA.

D.2.2 Tisagenlecleucel (tisa-cel)

En un estudi que va incloure 38 pacients amb LLC r/r, es va observar una TRG del 44 %, amb un 28 % de RC. Els pacients que van assolir una RC van presentar una SG i una SLP superiors en comparació amb aquells que no van aconseguir RC (SG: no assolida enfront de 64 mesos; SLP: 40,2 mesos enfront d'1 mes).⁹⁵

D.2.3 Axicabtagèn ciloleucel (axi-cel)

El seu ús ha estat explorat en un nombre reduït de pacients. En una sèrie de 8 pacients amb LLC r/r es va obtenir una TRG del 88 %, amb un 63 % de RC. De la mateixa manera que en els casos descrits prèviament, els pacients que van assolir RC van mantenir respostes duradores a llarg termini, amb una mediana de la durada de la resposta de 82 mesos i una mediana de SLE de 40,5 mesos.¹⁰⁵

D.2.4 Brexucabtagèn autoleucel (brexu-cel)

L'assaig clínic de fase I/II ZUMA-8 va avaluar la seguretat i l'eficàcia de brexucabtagèn autoleucel (KTE-19) en pacients amb LLC r/r intensament pretractats. A la fase I es van incloure 15 pacients distribuïts en 4 cohorts: les cohorts 1 i 2 van avaluar dos nivells de dosi (1×10^6 i 2×10^6 cèl·lules KTE-19/kg), la cohort 3 va incloure pacients amb baixa càrrega tumoral i la cohort amb la cohort 4 va incloure la resta de pacients amb LLC r/r.

Amb una mediana de seguiment de 30,3 mesos, 7 dels 15 pacients van assolir una resposta objectiva, incloent-hi dos RC. Entre els pacients amb baixa càrrega tumoral, 2 de 3 van assolir RC i el tercer una RP. Es va observar expansió de les cèl·lules CAR-T en 4 dels 15 pacients en el conjunt de la cohort i en 3 de 3 pacients del subgrup amb baixa càrrega tumoral. Els resultats finals de l'estudi no han estat publicats fins ara.¹⁰⁶

D.2.5 Varnimcabtagèn autoleucel (var-cel)

Varnimcabtagèn autoleucel és un CAR-T acadèmic anti-CD19, manufacturat i desenvolupat a l'Hospital Clínic de Barcelona. Inicialment es va utilitzar per al tractament del limfoma no Hodgkin (LNH) en el context de l'assaig CART19-BE-01.

En un estudi amb var-cel que va incloure 20 pacients amb LLC r/r, amb una mediana de seguiment de 8,4 mesos, la TRG va ser del 83 %, amb un 83 % dels pacients aconseguint MMR negativa. La taxa de RC va ser del 67 %, observant-se RC fins i tot en alguns pacients amb malaltia extramedul·lar.¹⁰⁷

Una estratègia d'especial interès en pacients amb LLC és la combinació de teràpia CAR-T amb ibrutinib. S'ha observat que aquesta associació presenta els efectes següents:

- El tractament amb ibrutinib en pacients amb LLC augmenta la persistència *in vivo* de les cèl·lules T activades, redueix la proporció de limfòcits T reguladors respecte als CD4+ i disminueix les propietats immunosupressores associades a la LLC.
- Els cicles previs d'ibrutinib milloren l'expansió *in vivo* de les cèl·lules CAR-T dirigides contra CD19 i redueixen l'expressió de molècules immunosupressores, com PD-1 i CD200, a la membrana dels limfòcits T.
- El tractament amb ibrutinib després de la infusió de CAR-T s'associa a una incidència menor de síndrome d'alliberament de citocines (SLC). Així mateix, en alguns estudis s'ha demostrat que la combinació d'ibrutinib i rituximab s'associa a una major activitat anti-LLC, relacionada amb un perfil més citotòxic dels limfòcits T.

En un estudi pilot de Gauthier *et al.*, es van administrar de forma concomitant ibrutinib i liso-cel. Dels 19 pacients amb LLC r/r intensament pretractats (mediana de 5 línies prèvies), se'n va avaluar la resposta en 13 pacients. La TRG a les 4 setmanes després de la infusió va ser del 83 %, amb un 61 % dels pacients aconseguint MMR negativa en medul·la òssia mitjançant NGS. Els pacients tractats amb aquesta combinació van presentar una menor gravetat del SLC, així com concentracions sèriques més baixes de citocines relacionades amb aquesta síndrome.¹⁰⁸

E. Complicacions

E.1 Citopènies autoimmunes

Els pacients amb LLC presenten una major predisposició a desenvolupar complicacions autoimmunes. La freqüència de citopènies autoimmunes (CAI) en el decurs de l'evolució de la malaltia oscil·la entre el 4 % i el 10 %, segons les sèries més representatives.

La manifestació més freqüent és l'anèmia hemolítica autoimmune (AHAI), que afecta aproximadament el 7–10 % dels pacients, mentre que la incidència de trombocitopènia immune (PTI) se situa entre el 2 % i el 5 %. L'aplàsia pura de sèrie vermella (APSV) és molt menys freqüent (< 1 %) i la neutropènia autoimmune (NAI) és rara (0,17 %).¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Les CAI poden presentar-se en qualsevol moment del curs de la malaltia, fins i tot precedint el diagnòstic, en el moment d'aquest o diversos anys després.¹¹¹

Davant d'un pacient amb LLC que presenta citopènies, cal descartar de forma sistemàtica i per ordre de freqüència una causa infiltrativa, un mecanisme autoimmune o neoplàsies associades.

La patogènia de les citopènies autoimmunes en la LLC és multifactorial i implica mecanismes de la immunitat humoral, cel·lular i innata.¹¹¹⁻¹¹³ Els autoanticossos poden ser produïts per cèl·lules B normals o, amb menys freqüència, pel mateix clon de la LLC. Les cèl·lules de la LLC poden actuar com a cèl·lules presentadores d'antigen, induint una resposta mediada per limfòcits T i afavorint la producció d'anticossos policlonals per part de cèl·lules B normals. Així mateix, poden provocar un desequilibri en les subpoblacions de limfòcits T que afavoreixi l'expansió de cèl·lules B autoreactives productores d'autoanticossos antieritrocitaris. Altres mecanismes descrits inclouen la producció d'autoanticossos monoclonals amb reactivitat creuada contra antígens eritrocitaris o l'estimulació de les cèl·lules de la LLC a través d'un receptor dels limfòcits B (BCR, per les seves sigles en anglès) polireactiu que reconeix autoantígens.

Diverses teràpies s'han associat a un risc més elevat de desenvolupar CAI, especialment AHAI, mitjançant diferents mecanismes. No obstant això, l'experiència disponible amb les teràpies dirigides, incloent-hi els iBCR i iBCL-2, indica que no s'observa un augment de la prevalença de CAI amb aquests tractaments. A més, les teràpies dirigides han demostrat ser eficaces en el control del fenomen autoimmune.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Pel que fa als factors biològics associats a un risc més elevat de desenvolupar AHAI en la LLC, s'han relacionat l'estat IGHV-NM, determinats estereotips del BCR, una citogenètica desfavorable caracteritzada per la deleció del cromosoma 17p i/o del cromosoma 11q, així com l'expressió de determinats microARN.¹¹¹

E.1.1 Anèmia hemolítica autoimmune

En el context de la LLC, el diagnòstic de l'AHAI pot resultar complex, ja que paràmetres analítics com l'hemoglobina, els marcadors d'hemòlisi i la prova de Coombs directa (PCD) poden estar alterats tant per la progressió de la malaltia com pel tractament concomitant. Cal tenir en compte que la negativitat de la PCD no exclou el diagnòstic de l'AHAI; fins a un 10 % dels casos poden presentar autoanticossos de baixa afinitat o amb títols molt baixos, que requereixen estudis addicionals mitjançant citometria de flux o tècniques d'ELISA.¹¹⁷

D'altra banda, una PCD positiva no és suficient per establir el diagnòstic, ja que també es pot observar en individus sans en absència d'hemòlisi.¹¹¹ És important determinar el tipus d'anticòs implicat (IgG o IgM), ja que l'abordatge terapèutic difereix segons el mecanisme patogènic.

La presència de citopènia autoimmune (estadiatge Binet C immunològic) s'associa a un millor pronòstic que quan la citopènia és conseqüència d'una insuficiència medul·lar per infiltració (estadiatge Binet C infiltratiu). Tot i això, la supervivència dels pacients amb AHAI és inferior a la d'aquells amb LLC en estadiatge Binet A no complicat.¹¹⁰⁻¹¹²

No està clarament establert si el pitjor pronòstic observat en els pacients amb CAI es deu a la seva associació amb marcadors biològics d'alt risc o si constitueix un factor pronòstic independent de menor SG. Per contra, alguns estudis suggereixen que les CAI no prediuen necessàriament un pitjor pronòstic.¹¹⁸⁻¹¹⁹ Actualment, l'AHAI sembla haver perdut el seu impacte pronòstic negatiu en els pacients tractats amb teràpies dirigides.¹¹⁶

Amb la introducció de les teràpies dirigides, l'abordatge terapèutic de l'AHAI associada a la LLC continua basant-se en la necessitat o no de tractar la malaltia de base.^{112,117,120-122}

- En pacients amb AHAI i LLC no activa, l'abordatge s'ha de fer segons les guies de tractament de l'AHAI primària. A l'AHAI mediada per anticossos calents, el tractament de primera línia són els corticoides i el de segona línia és rituximab. En l'AHAI mediada per anticossos freds, el tractament de primera línia és rituximab. En cas de manca de resposta, està indicada la iniciació de tractament específic de la LLC.
- En pacients amb LLC activa i AHAI, o pacients amb LLC en RP després del tractament que desenvolupen posteriorment AHAI, cal considerar el tractament de la LLC. Una possible estratègia consisteix a administrar un curs curt de corticoides (2-4 setmanes), seguit de teràpia dirigida específica per a la LLC.

Estudis retrospectius han demostrat que les teràpies dirigides amb iBTK i iBCL-2 són eficaces en el tractament de l'AHAI associada a la LLC.^{114-116,123} S'ha de tenir en compte que l'ús concomitant de corticoides i iBTK incrementa el risc d'infeccions fúngiques.¹²⁴

E.1.2 Trombocitopènia immune

El diagnòstic de la PTI s'ha de sospitar davant d'una caiguda ràpida i no explicada del recompte plaquetari, en absència d'insuficiència medul·lar o d'hiperesplenisme. El diagnòstic de confirmació es basa en l'estudi de medul·la òssia, que mostra una megacariopoesi normal o augmentada.

La coexistència de PTI i AHAI, coneguda com a síndrome d'Evans, es produeix fins i tot en un terç dels pacients amb LLC i citopènies autoimmunes, i s'ha d'abordar terapèuticament com una AHAI.¹¹²

En un estudi retrospectiu multicèntric, l'aparició de PTI es va associar de manera significativa a l'estat IGHV-NM, a una PCD positiva i a la presència concomitant d'AHAI. Els pacients amb LLC i PTI van presentar una supervivència inferior en comparació amb aquells amb LLC sense PTI associada (supervivència a 5 anys: 64 % enfront del 82 %; $p < 0,001$), i aquest efecte va ser independent de les variables pronòstiques clíniques habituals.¹²⁵

L'abordatge terapèutic és semblant al dels pacients amb PTI sense LLC subjacent.¹¹² El tractament de primera línia és amb corticoides i, en segona línia, es recomanen els agonistes del receptor de la trombopoietina i el rituximab. Actualment, l'esplenectomia només es considera de manera individualitzada.

Aproximadament el 50 % dels pacients responen al tractament inicial, mentre que al voltant del 20 % presenten malaltia refractària a múltiples línies terapèutiques.¹²⁵ No existeixen dades concloents sobre el paper de les teràpies dirigides en aquest context, tot i que s'han descrit casos aïllats a la literatura amb resposta al tractament amb venetoclax.

E.1.3 Aplàsia pura de sèrie vermella

L'APSV es caracteritza per la desaparició dels precursors de la sèrie eritroide a la medul·la òssia, associada a una disminució profunda del recompte absolut de reticulòcits. Davant la sospita diagnòstica, s'ha de descartar de forma sistemàtica la presència d'infeccions víriques concomitants (parvovirus B19, virus d'Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH i virus de l'hepatitis B i C), així com la presència de timoma, dèficits nutricionals (àcid fòlic o vitamina B12) o d'una síndrome mielodisplàsica amb hipoplàsia associada. El diagnòstic de confirmació s'estableix mitjançant biòpsia de medul·la òssia, on s'objectiva l'absència total o gairebé total de precursors eritroides.

En els pacients amb APSV es recomana una estratègia infusional de forma restrictiva, juntament amb el tractament amb corticoides i gammaglobulines intravenoses. Com a alternatives de segona línia, la ciclosporina i els anticossos monoclonals, com el rituximab o l'alemtuzumab, també han demostrat obtenir respostes favorables.¹¹³

E.1.4 Neutropènia autoimmune

La NAI és una entitat molt infreqüent i s'ha de sospitar en pacients amb neutropènia aïllada, en absència d'una altra etiologia demostrada.¹¹² El diagnòstic és d'exclusió, una vegada descartades causes secundàries com infeccions o l'aparició d'altres malalties autoimmunes.

El curs clínic de la NAI és generalment benigne, i la majoria dels casos es resolen de manera espontània en un termini d'1 a 3 setmanes, tot i que alguns pacients poden requerir tractament.⁴

El tractament s'ha d'iniciar quan el recompte absolut de neutròfils és inferior a $0,5 \times 10^9/L$, o en casos de neutropènia de menor grau associada a infeccions greus recurrents. L'aproximació terapèutica més utilitzada és l'administració de factor estimulant de colònies de granulòcits, valorant-ne la combinació amb ciclosporina o immunoglobulines intravenoses en cas de manca de resposta o de recaiguda.¹¹² També s'han descrit casos a la literatura amb resposta a nous agents, com els iBTK.¹²⁶

Recomanacions sobre citopènies autoimmunes

No hi ha estudis prospectius aleatoritzats que permetin establir recomanacions específiques de maneig per a les citopènies autoimmunes secundàries a la LLC.

En pacients amb citopènia autoimmune aïllada i LLC no activa, el tractament s'ha d'ajustar a les recomanacions vigents per a les citopènies autoimmunes primàries. En cas de manca de resposta al tractament, estarà indicada la instauració de tractament específic per a la LLC.

E.2 Transformació a Richter

La transformació a Richter es produeix en el 2-10 % dels pacients amb LLC, amb una incidència anual estimada del 0,5-1 %, i es defineix com l'aparició d'un limfoma agressiu en un pacient amb LLC.¹²⁷ Habitualment, en aproximadament el 90 % dels casos es manifesta com un limfoma difús de cèl·lules B grans (LDCBG); amb menys freqüència, al voltant del 10 % dels casos, pot presentar-se com un limfoma de Hodgkin i, de manera excepcional (< 1 % dels casos), com altres tipus de limfoma, entre els quals el limfoma plasmablastic o el sarcoma de cèl·lules dendrítiques fol·liculars.¹²⁸

Les manifestacions clíniques típiques de la TR inclouen l'aparició d'adenopaties de creixement ràpid i símptomes B, així com l'afectació extranodal en aproximadament un terç dels pacients. Des del punt de vista analític, és freqüent l'elevació de la LDH sèrica i, en alguns casos, la presència d'hipercalcèmia.

Davant la sospita de TR, està indicada la realització una tomografia per emissió de positrons amb tomografia computada (PET-TC). En diferents estudis, un valor de $SUV_{m\grave{a}x} \geq 5$ com a punt de tall per a la detecció de TR ha mostrat una sensibilitat del 87 % (71-96 %), tot i que amb una especificitat limitada del 49 % (4-80 %), amb un valor predictiu positiu del 41 % i un valor predictiu negatiu del 84 %. D'acord amb aquests resultats, un $SUV_{m\grave{a}x} < 5$ exclou el diagnòstic de TR en la majoria dels pacients. Així mateix, la PET-TC permet identificar la localització més adequada per a la biòpsia, atès que la confirmació histològica és imprescindible per establir el diagnòstic de TR.¹²⁹⁻¹³⁰

E.2.1 Tractament del pacient amb transformació a Richter tipus LDCBG

Pronòstic

En aquest context, la TR presenta un pronòstic molt desfavorable, amb una mediana de la supervivència inferior a dos anys.

Els principals factors pronòstics que cal considerar són els següents:

- **Mutació TP53 i/o deleció 17p.** Aquestes alteracions es detecten en el 60–80 % dels casos. La SG és de 9,4 mesos enfront de 47,1 mesos en els pacients sense aquesta alteració ($p < 0,001$).¹³¹⁻¹³²
- **Relació clonal.** En el 70–80 % dels casos, la LDCBG deriva del mateix clon que la LLC del pacient, mentre que en la resta es tracta d'un limfoma *de novo*. L'estudi de clonalitat, que no sempre està disponible, requereix la seqüenciació del gen IGHV. La SG és de 5,4–14 mesos en els casos clonals enfront de 62–75 mesos en els LDCBG sense relació clonal.¹³¹
- **Tractament previ.** Els pacients que no han rebut tractament previ per a la LLC presenten una SG superior (46,3 enfront de 7,8 mesos).¹³³

En un estudi, els pacients sense mutació de TP53/del(17p), amb un *performance status* < 1 i que van assolir una RC després del tractament de primera línia, van presentar una SG del 70 % als cinc anys.¹³²

Tractament de primera línia

El tractament de la TR de tipus LDCBG es basa en els règims utilitzats habitualment en el LDCBG, fonamentalment combinacions basades en antraciclines, com ara R-CHOP o R-EPOCH. L'esquema R-CHOP ha demostrat una TRG del 67 % (7 % de RC), amb una mediana de la SLP de 10,1 mesos i una SG de 21 mesos.¹³⁴

L'ús de règims amb combinacions de quimioteràpia més intensius, com ara hiper-CVAD-R o esquemes basats en platí o fludarabina, no ha demostrat millors resultats i s'associa a una elevada toxicitat hematològica i a un augment del risc d'infeccions.¹³⁵⁻¹³⁶ Per aquest motiu, i atès que aquests pacients acostumen a ser d'edat avançada i presentar comorbiditats, R-CHOP es manté com l'estàndard d'IQT en la TR.

Amb la disponibilitat de nous tractaments, s'han comunicat taxes elevades de RC amb anticossos biespecífics, com epcoritamab i glofitamab, així com amb combinacions d'iBTK amb inhibidors de PD-1. Tanmateix, aquestes dades procedeixen de cohorts petites i amb un seguiment limitat.

Entre les noves estratègies terapèutiques, la combinació de venetoclax amb IQT és la que disposa d'un seguiment més prolongat i de dades més consistents. En un estudi prospectiu que va incloure 26 pacients tractats amb la combinació de venetoclax i DA-R-EPOCH, es va assolir una TRG del 62 % (50 % de RC), amb una SLP de 10,1 mesos i una SG de 19,6 mesos. En els 20 pacients que van arribar a rebre venetoclax, la TRG va ser del 80 %, amb un 65 % de RC.¹³⁷

Atesa l'elevada toxicitat d'aquesta combinació, s'ha avaluat la combinació de venetoclax + R-CHOP en una cohort de 27 pacients, amb una mitjana d'edat de 72 anys, representativa de la població amb TR. En aquest estudi es va observar una eficàcia similar, amb una TRG del 68 % (48 % de RC), una SLP de 7,2 mesos i una SG de 19,5 mesos. Sobre la base d'aquests resultats, la combinació venetoclax + R-CHOP s'ha incorporat a les guies de l'NCCN com a possible opció terapèutica de primera línia.¹³⁸

Trasplantament de progenitors hematopoètics

Atesa la limitada durada de la resposta obtinguda amb els tractaments estàndard, en els casos en què la TR està clonalment relacionada, està indicada la consolidació de la resposta mitjançant TPH en pacients joves i sense comorbiditats rellevants.

No obstant això, en el subgrup de pacients sense tractament previ per a la LLC, sense alteracions de TP53 mutat/del(17p), i que assoleixen una RC amb el tractament de primera línia, tal com s'ha exposat a l'apartat anterior, s'observa una SG perllongada sense necessitat de consolidació. En aquests casos, es pot adoptar una actitud expectant i reservar el trasplantament com a estratègia de consolidació per a una eventual recaiguda.

En la resta dels pacients, només aproximadament el 14 % arriben a rebre consolidació mitjançant trasplantament, a causa tant de l'edat i les comorbiditats com de la dificultat per assolir una resposta adequada.¹³⁹

En una anàlisi retrospectiva de l'EBMT es van avaluar 59 pacients, 31 dels quals van rebre un trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics, amb una supervivència lliure de recaiguda (SLR) i una SG als tres anys del 45 % i del 59 %, respectivament. En els altres 25 pacients sotmesos a TPH al·logènic, la SLR i la SG als tres anys van ser del 27 % i del 36 %, respectivament.¹⁴⁰

En interpretar aquests resultats, cal tenir en compte que, en el grup tractat amb TPH, una proporció més elevada de pacients havia assolit una RC en el moment del trasplantament.

Més recentment, el *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) va publicar una anàlisi retrospectiva de 171 pacients, dels quals 53 van rebre un TPH, amb una SLP i una SG als 3 anys del 48 % i del 57 %, respectivament. Els 118 pacients restants, sotmesos a TPH al·logènic, van presentar una SLP del 43 % i una SG del 52 % als 3 anys.¹⁴¹ En aquesta anàlisi, el grau de resposta previ al trasplantament va ser un factor predictiu rellevant: els pacients en RC van presentar una SG als 3 anys del 65 %, en comparació amb el 43 % en aquells en RP i el 5 % en els pacients refractaris.

Aquests resultats donen suport a la indicació del TPH al·logènic en pacients amb donant disponible, especialment en aquells que assoleixen una RC, en oferir la possibilitat d'un control prolongat de la malaltia i d'una supervivència a llarg termini.

Teràpia amb cèl·lules CAR-T

En els pacients en recaiguda o refractaris, el pronòstic és altament desfavorable. El tractament estàndard es basa en IQT intensiva seguida de consolidació, sempre que sigui possible, tot i que les respostes a una segona línia de tractament acostumen a ser escasses.

A partir dels resultats obtinguts amb la teràpia amb cèl·lules CAR-T en el LDCBG, se n'ha explorat l'ús en pacients amb TR. L'aplicació d'aquesta estratègia en aquest context és especialment complexa, ja que en la majoria dels casos coexisteix una LLC activa. Per aquest motiu, l'evidència disponible procedeix principalment d'assaigs clínics amb cohorts petites i amb un seguiment limitat.

Malgrat això, els resultats suggereixen que, en els pacients que assoleixen una RC, les respostes tendeixen a ser duradores. Per exemple, en l'anàlisi retrospectiva més extensa publicada fins ara, que va incloure 62 pacients, es va observar una TRG del 65 %, amb una RC del 47 %. En aquest subgrup de pacients, la mediana de la durada de la resposta va ser de 27,6 mesos.¹⁴²

En un altre estudi, que va incloure 29 pacients tractats amb lisocabtagèn maraleucel, es va comunicar una TRG del 76 %, amb un 66 % de RC, de les quals el 77 % es mantenien a l'any de seguiment.¹⁴³

E.2.2 Tractament del pacient amb transformació a Richter tipus Hodgkin

El tractament de la TR tipus Hodgkin segueix el mateix algorisme terapèutic que el limfoma de Hodgkin *de novo*, si bé l'evidència disponible procedeix fonamentalment de petites sèries de casos.

En l'anàlisi retrospectiva amb major nombre de pacients publicat fins ara (n = 94), la SG als 2 anys va ser del 72 %. D'aquests pacients, 62 van rebre tractament amb l'esquema ABVD (adriamicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina), amb una mediana de SG de 12,3 anys.

La diferència observada en supervivència respecte al limfoma de Hodgkin *de novo* s'explica fonamentalment per la major edat dels pacients amb TR. La consolidació amb trasplantament en primera línia no sembla tenir un paper rellevant en aquest context i, de manera similar al que s'ha descrit en la TR tipus LDCBG, els pacients que no havien rebut tractament previ per a la LLC van presentar millors taxes de supervivència.¹⁴⁴

Recomanacions en la transformació a Richter

- Davant la sospita de transformació a Richter (TR), es recomana la realització d'una tomografia per emissió de positrons amb tomografia computada, útil tant per donar suport al diagnòstic com per seleccionar la localització més adequada per a la biòpsia, prioritzant la lesió amb major activitat glicídica. Així mateix, sempre que sigui possible, es recomana determinar la relació clonal entre la TR i la LLC mitjançant la seqüenciació del gen de la cadena pesada de les immunoglobulines.
- Com a primera opció terapèutica, es recomana valorar la inclusió dels pacients en assaigs clínics, sempre que sigui possible.
- En pacients amb TR i morfologia de limfoma difús de cèl·lules B grans (LDCBG), el tractament recomanat en primera línia és R-CHOP.
- En aquells casos en què s'hagi pogut demostrar una relació clonal entre el LDCBG i la LLC, s'ha de considerar la consolidació de la resposta mitjançant un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics, en funció de l'edat i de les característiques clíniques del pacient. Per contra, quan la TR i la LLC no estan clonalment relacionades, la malaltia s'ha de tractar com un LDCBG *de novo*, essent R-CHOP l'esquema recomanat en primera línia.

F. Mesures de suport

F.1 Maneig cardiovascular dels pacients tractats amb iBTK

Com s'ha comentat en apartats anteriors, un dels principals grups d'EA associats al tractament amb iBTK són les complicacions cardiovasculars. Per aquest motiu, és fonamental dur a terme una estratificació basal del risc cardiovascular, valorar la necessitat d'una avaluació cardiològica prèvia a l'inici del tractament i establir un seguiment adequat d'aquestes complicacions potencials. Entre els EA cardiovasculars més freqüents destaquen la hipertensió arterial i la fibril·lació o el flutter auricular; entre els EA menys freqüents però de major gravetat, poden aparèixer arrítmies ventriculars i mort sobtada.¹⁴⁵⁻¹⁴⁶

En la valoració basal prèvia a l'inici d'un iBTK es recomana realitzar un electrocardiograma (ECG), una analítica amb paràmetres de risc cardiovascular (com ara perfil lipídic, hemoglobina glicosilada [HbA1c] o NT-proBNP) i un ecocardiograma transtoràcic. Així mateix, es recomana la derivació a Cardiologia abans d'iniciar el tractament en pacients amb cardiopatia prèvia (com ara insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, valvulopaties moderades o greus, o antecedents d'arrítmies), així com en aquells amb sospita de cardiopatia no diagnosticada o amb factors de risc cardiovascular mal controlats. En pacients amb alt risc cardiovascular en què el tractament fins a progressió amb un iBTK sigui la millor alternativa terapèutica, es recomana prioritzar l'ús d'iBTK de segona generació, atès que s'hi ha descrit una incidència menor de complicacions cardiovasculars.^{145,147}

Després de l'inici del tractament amb iBTK, es recomana la monitorització estreta dels EA cardiovasculars més freqüents. Cal indicar al pacient la realització de registres domiciliaris de pressió arterial per facilitar l'inici o l'ajust del tractament antihipertensiu, si s'escau. Així mateix, es recomana realitzar periòdicament un ECG durant les visites de seguiment.

És fonamental educar el pacient sobre els signes i símptomes suggestius de fibril·lació o flutter auricular (com ara palpitations, taquicàrdia o dispnea) i recomanar la consulta mèdica davant la seva aparició. En cas que es desenvolupin EA cardiovasculars secundaris al tractament amb iBTK, el pacient haurà de ser valorat per Cardiologia, instaurant el tractament específic quan calgui, tenint en compte les possibles interaccions farmacològiques, i decidint de manera conjunta la necessitat o no d'interrompre l'iBTK.^{145,147}

F.2 Síndrome de lisi tumoral secundària a venetoclax

Venetoclax s'elimina principalment per via hepàtica i és substrat del CYP3A4 i de la glicoproteïna P.⁴⁰ Entre els seus EA més rellevants destaquen la mielosupressió (14–43 %) i la SLT (3–6 %), aquesta darrera més freqüent durant la fase inicial del tractament i, especialment, durant la fase d'escalada o ajust de dosi.⁴¹⁻⁴²

La SLT és una emergència oncològica causada per la lisi massiva de cèl·lules tumorals que, en alliberar el contingut intracel·lular (potassi, fosfat i àcids nucleics) pot provocar hiperuricèmia, alteracions electrolítiques (hiperpotassèmia, hiperfosfatèmia i hipocalcèmia secundària), això com insuficiència renal aguda.

La gravetat de la SLT pot variar des d'alteracions bioquímiques asimptomàtiques fins a disfunció multiorgànica (insuficiència renal, arrítmies cardíques, convulsions) i mort.⁴¹ Els símptomes atribuïts a les alteracions electrolítiques inclouen nàusees, vòmits, diarrea, rampes musculars, tetània, síncope, arrítmies i convulsions.⁴⁰

Diagnòstic

El diagnòstic de la SLT s'estableix segons els criteris de Coiffier (2008) que distingeixen entre SLT analítica i SLT clínica, tal com es resumeix a la Taula 10.¹⁴⁸

Taula 10. Criteris diagnòstics de la síndrome de lisi tumoral (Coiffier, 2008)

SLT analítica (≥ 2 criteris)	SLT clínica
<p>Àcid úric > 8 mg/dL o > 25 % respecte al moment basal</p> <p>Potassi > 6 mEq/L o > 25 % respecte al moment basal</p> <p>Fosfats > 4,5 mg/dL o > 25 % respecte al moment basal</p> <p>Calci < 7 mg/dL o < 25 % respecte al moment basal</p>	<p>SLT analítica + almenys 1 dels criteris següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiència renal de qualsevol grau, definida com: <ol style="list-style-type: none"> 1) augment de creatinina > 50 % respecte al valor basal o diüresi < 0,5 mL/kg/h durant > 6 h 2) augment de creatinina > 200 % respecte al valor basal o diüresi < 0,5 mL/kg/h durant > 12 h 3) augment de creatinina > 300 % respecte al valor basal o diüresi < 0,3 mL/kg/h durant > 24 h o anúria > 12 h - Arrítmies cardíques o mort sobtada - Convulsions

Un cop establert el diagnòstic de la SLT analítica i/o clínica, se suggereix la següent estratègia terapèutica:

- **Hidratació intravenosa** amb solucions isotòniques a raó de **3 L/m²/24 h** (individualitzar segons la situació clínica). **Objectiu de diüresi: 100 mL/m²/h** (preferentment espontània, no es recomana l'ús de furosemida, ja que pot agreujar la hipocalcèmia i és ineficaç en el context de lesió tubular renal).
- **Hipocalcèmia:** només corregir per via endovenosa la hipocalcèmia simptomàtica. En casos asimptomàtics, es pot administrar carbonat càlcic amb els àpats (2 comprimits cada 12 h).
- **Indicacions de diàlisi:** sobrecàrrega de volum refractària i/o alteracions electrolítiques greus que no responen al tractament farmacològic.
- **Rasburicasa** 0,2 mg/kg/dia. Es recomanen 5 dies de tractament.
- **Alopurinol:** queda reservat exclusivament per a pacients amb dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa o al·lèrgia a la rasburicasa.

Càlcul del risc i profilaxi de la SLT

Abans d'iniciar un tractament amb un iBCL-2, cal avaluar el risc individual de desenvolupar una SLT amb l'objectiu d'implementar una profilaxi adequada i planificar correctament el seguiment i el monitoratge del pacient.

A la Taula següent, basada en les guies NCCN, es resumeixen els aspectes més importants.

Taula 11. Estratificació del risc de SLT i mesures profilàctiques (adaptada de guies NCCN)

Càrrega tumoral		Profilaxi		Monitoratge bioquímic
		Hidratació	Hipouricèmians	Freqüència de les avaluacions
Risc baix	Tots els LN < 5 cm i RAL < 25 × 10 ⁹ /L	Oral: 1,5–2 L/dia	Al·lopurinol	Àmbit ambulatori: <ul style="list-style-type: none"> - Analítica predosi a les 6-8 h i a les 24 h després de la primera dosi de 20 mg i 50 mg - Analítica predosi en les dosis posteriors de la fase d'escalada
Risc intermedi	Qualsevol LN entre 5 i < 10 cm o RAL ≥ 25 × 10 ⁹ /L	Oral: 1,5–2 L/dia Considerar hidratació intravenosa addicional	Al·lopurinol	Àmbit ambulatori: <ul style="list-style-type: none"> - Analítica predosi a les 6-8 h i a les 24 h després de la primera dosi de 20 mg i 50 mg - Analítica predosi a les dosis posteriors de la fase d'escalada - Considerar ingrés hospitalari en cas d'aclariment de creatinina < 80 mL/min
Risc alt	Qualsevol LN ≥ 10 cm o RAL ≥ 25 × 10 ⁹ /L i qualsevol LN ≥ 5 cm	Oral: 1,5–2 L/dia i hidratació intravenosa: 150–200 mL/h (si es tolera)	Al·lopurinol. Considereu rasburicasa si l'àcid úric basal està elevat	Ingrés hospitalari durant la primera dosi de 20 mg i 50 mg: <ul style="list-style-type: none"> - Analítica predosi a les 4, 8, 12 i 24 h després de la primera dosi Àmbit ambulatori durant les dosis posteriors d'escalada: <ul style="list-style-type: none"> - Analítica predosi a les 6–8 h i a les 24 h

RAL: Recompte absolut de limfòcits; **LN:** ganglis limfàtics.

En pacients amb insuficiència renal aguda o insuficiència cardíaca, cal prestar especial atenció per evitar que les aportacions hídriques no derivin en una sobrecàrrega de volum. Cal monitoritzar de forma estreta els signes vitals i la diüresi (objectiu: ≥ 2 mL/kg/h). Si és necessari, es poden administrar diürètics, que estan contraindicats en situacions d'hipovolèmia o d'uropatia obstructiva. En cas que es requereixi transfusió, s'ha de administrar a baixa velocitat i amb el mínim volum necessari.

A partir de l'experiència acumulada en els darrers anys en el maneig de la SLT, s'ha observat que molts pacients, tot i ser inicialment considerats d'alt risc, poden ser manejats en règim ambulatori, sense necessitat d'ingrés hospitalari. Mitjançant un control analític estret i una hidratació adequada, ja sigui endovenosa a l'hospital de dia o per via oral en el domicili, la incidència d'aquesta complicació durant la fase d'escalada de dosis de venetoclax en pacients amb LLC és, en la nostra pràctica clínica, pràcticament nul·la.

És previsible que, en el futur, les recomanacions evolucionin cap a un maneig més simplificat, sempre en el context d'una monitorització adequada i d'una selecció individualitzada dels pacients.

F.3 Profilaxi de les complicacions infeccioses i de la hipogammaglobulinèmia. Vacunació

Les complicacions infeccioses són freqüents en els pacients amb LLC, com a conseqüència de l'alteració del sistema immunitari secundària a la malaltia i/o derivada dels tractaments administrats. L'espectre de les infeccions ha evolucionat en les darreres dècades amb la introducció de noves teràpies.

Amb els tractaments que inclouen agents alquilant, la majoria de les infeccions eren d'etiologia bacteriana, amb predomini del focus respiratori. Posteriorment, amb l'ús d'anàlegs de les purines, l'espectre infeccios es va ampliar i va incloure infeccions oportunistes bacterianes, fúngiques i víriques, fet que va fer necessària la profilaxi davant *Pneumocystis jirovecii*.¹⁴⁹

Els tractaments amb anti-CD20 han d'incloure profilaxi de reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB) en pacients amb infecció passada.¹⁵⁰

F.3.1 Vacunació

Els pacients amb LLC presenten un risc més elevat d'infeccions respiratòries greus, encara que la resposta immunitària a les vacunes pot ser inferior a l'observada en persones sanes.¹⁵¹

La vacunació ha demostrat ser una estratègia eficaç amb una reducció significativa del risc d'infeccions del 63 % en pacients amb malalties hematològiques.¹⁵² Per aquest motiu, es recomana iniciar el calendari vacunal en el moment del diagnòstic.

A escala nacional, es recomana que els pacients amb LLC, així com els seus convivents, segueixin el calendari vacunal corresponent a la seva edat, evitant les vacunes vives atenuades. A més, s'ha d'indicar la vacunació anual antigripal, la vacunació antipneumocòccica, la vacunació contra *Haemophilus influenzae*, la vacunació contra el SARS-CoV-2 (segons les recomanacions vigents) i la vacuna recombinant inactivada contra l'herpes zòster.^{13,151}

D'altra banda, continua la investigació sobre la utilitat de les dosis de record vacunals i, en determinats períodes, s'ha utilitzat profilaxi preexposició amb anticossos monoclonals, així com el seu ús terapèutic combinat amb agents antivirals en fases precoces de la COVID-19.^{151,153-154}

En general, per a totes les vacunes, s'esperen millors respostes immunològiques quan s'administren abans de l'inici dels tractaments específics per a la LLC.

En pacients tractats de forma concomitant amb agents anti-CD20, la resposta serològica a les vacunes és molt limitada, per la qual cosa, si es busca una protecció a llarg termini, cal considerar posposar la vacunació entre 6 i 12 mesos després de l'última administració. No obstant això, les vacunes no vives atenuades (inactivades, recombinants, de subunitats, conjugades, d'ARNm, etc.) no presenten problemes de seguretat, i es pot obtenir una resposta cel·lular fins i tot en absència de resposta serològica detectable. Per aquest motiu, es pot considerar la vacunació antigripal, la COVID-19 o pneumococ durant el tractament si es considera necessari. En aquests casos, cal aplicar mesures de protecció addicionals (mesures higièniques, de vacunació dels contactes domiciliaris, etc.).

Finalment, en pacients tractats amb iBTK, es pot valorar la determinació dels títols d'anticossos i, si s'escau, la revacunació, tanmateix calen estudis addicionals que donin suport de forma concloent a aquesta recomanació.¹⁵¹

F.3.1.1 Vacunes inactivades

Les vacunes inactivades són, en general, segures i recomanades en pacients amb LLC, ja que no contenen patògens vius.

Vacuna antigripal

Es recomana la vacunació anual amb la vacuna antigripal inactivada (cal evitar la vacuna atenuada).

En pacients que han rebut rituximab, la recuperació de les cèl·lules B sol produir-se aproximadament 9 mesos després de la finalització del tractament. Abans d'aquesta recuperació, els pacients generalment no desenvolupen una resposta immunitària adequada a la vacunació antigripal. En cas que la vacuna s'administri durant aquest període, no es pot considerar que el pacient estigui efectivament vacunat.

Vacuna antipneumocòccica

Actualment es recomana l'administració de la vacuna antipneumocòccica conjugada 20-valent (PCV20) en dosi única. En els pacients prèviament vacunats amb esquemes vacunals antipneumocòccics anteriors, cal revisar l'estat vacunal i adaptar les recomanacions e manera individualitzada segons cada cas.¹⁵⁵

Vacuna contra l'hepatitis B

La pauta recomanada consisteix en quatre dosis (0, 1, 2 i 6 mesos) utilitzant vacunes amb major immunogenicitat. Cal verificar la titulació postvacunal d'anticossos anti-HBs. Si el títol és < 10 mUI/mL, es recomana repetir la vacunació amb una segona pauta emprant novament vacunes més immunogèniques. Així mateix, cal comprovar anualment la titulació d'anticossos.¹⁵⁵

La taxa de reactivació del virus de l'hepatitis B en pacients amb càncer sotmesos a tractament immunosupressor pot arribar fins al 47 %.^{150,156} Per aquest motiu, es recomana realitzar un estudi serològic basal (AgHBs, anti-HBc i anti-HBs) abans d'iniciar qualsevol tractament, independentment de l'estat vacunal previ. Si tots els marcadors són negatius, s'ha d'administrar una dosi de record o bé una pauta vacunal completa, en funció de les dosis rebudes prèviament, sempre que el pacient pertanyi a un grup amb risc incrementat d'exposició al virus.

Vacuna contra l'herpes zòster

Es recomana l'administració de la vacuna recombinant inactivada contra l'herpes zòster per prevenir la reactivació viral, que és més freqüent i potencialment més greu en pacients amb LLC.¹⁵⁷

La pauta consisteix en dues dosis separades per un interval d'1 o 2 mesos (Shingrix®). L'evidència disponible suggereix que els intervals més prolongats (≥ 6 mesos entre la primera i la segona dosi), no semblen comprometre l'efectivitat de la vacuna.¹⁵⁸ La primera dosi s'ha d'administrar almenys 10 dies abans d'iniciar el tractament específic de la LLC.¹⁵⁵

F.3.1.2 Vacunes vives atenuades

Les vacunes vives atenuades estan contraindicades en pacients amb LLC en tractament actiu, a causa de l'estat d'immunosupressió associat, que augmenta el risc de desenvolupar infeccions greus causades pels mateixos patògens. Entre aquestes vacunes s'inclouen, per exemple, les del xarampió, la varicel·la i la febre groga.¹⁵⁶ S'han d'evitar fins a 3 mesos després de la interrupció del tractament, i fins a 6 mesos en cas de coadministració prèvia d'anticossos monoclonals anti-CD20.¹⁵⁹

Actualment, no es disposa de dades específiques que permetin establir recomanacions concretes en relació amb els iBTK o els iBCL-2.

F.3.1.3 Vacuna contra la COVID-19

La vacunació contra la COVID-19 està recomanada en pacients amb LLC, ja que redueix la gravetat de la infecció i les taxes d'hospitalització, malgrat la dificultat per assolir una seroconversió adequada en aquest grup de pacients.

Es recomana l'administració concomitant de les vacunes contra la COVID-19 i la grip. Així mateix, aquestes vacunes es poden administrar de forma simultània amb altres vacunes inactivades. Les recomanacions relatives a la vacunació contra la COVID-19 poden modificar-se en funció de la situació epidemiològica.

Estudis recents suggereixen que els pacients amb LLC, especialment aquells en tractament amb iBTK o amb anticossos monoclonals anti-CD20 (com ara el rituximab), poden requerir dosis de reforç addicionals a causa d'una resposta immunitària subòptima.¹⁶⁰⁻¹⁶¹ Cal destacar que els pacients tractats amb anticossos anti-CD20 presenten una reducció marcada de la resposta humoral a la vacuna contra la COVID-19, que pot persistir fins i tot més de 12 mesos després de la finalització del tractament.¹⁶²

Segons les recomanacions actuals del SNS, en persones amb immunosupressió greu pot ser necessària l'administració d'una dosi addicional de la vacuna contra la COVID-19, ja que solen presentar una resposta immunològica inferior a la de la població general.¹⁶³⁻¹⁶⁴ Aquesta dosi addicional s'ha d'administrar almenys 3 mesos després de la dosi prèvia, excepte en aquells casos en què el pacient estigui a punt d'iniciar o intensificar un tractament immunosupressor; en aquesta situació, es podria obtenir una resposta millor si la vacunació es realitza abans de l'inici del tractament. En aquests casos excepcionals, l'interval es podria reduir fins a 3 setmanes.

Tot i això, s'ha observat que, fins i tot en absència d'una resposta humoral robusta (nivells d'anticossos), alguns pacients desenvolupen respostes cel·lulars mediatades per limfòcits T, fet que podria conferir certa protecció davant formes greus de COVID-19.¹⁶⁵

F.3.2 Profilaxi en tractaments amb teràpies dirigides

Els tractaments amb iBTK o iBCL-2 no semblen associar-se a un augment del risc d'infeccions oportunistes. Tot i això, el risc infecció vinculat a les teràpies combinades que inclouen aquests agents encara no estan clarament establert.^{3,102,151,166}

Actualment, les mesures de profilaxi recomanades són les següents:

Virus herpes simple / virus varicel·la-zòster

En els estudis observacionals amb iBTK, la incidència d'infeccions greus per virus herpes simple (VHS) o virus varicel·la-zòster (VVZ), així com de reactivacions per VVZ, és molt baixa.

Els pacients en recaiguda o refractaris presenten un risc d'infecció més elevat, igual que aquells prèviament tractats amb rituximab o anàlegs de les purines.¹⁶⁷ En aquests casos, es recomana profilaxi amb aciclovir en pacients amb factors de risc o amb antecedents de reactivació per VVZ.

Virus de l'hepatitis B

El risc de reactivació en pacients amb AgHBs positiu i càrrega viral negativa o molt baixa s'ha estimat en menys del 10 % en pacients tractats amb iBTK, i és encara menor (< 1 %) amb venetoclax.¹⁶⁸ En aquests casos, es recomana la profilaxi antiviral, preferiblement amb fàrmacs d'alta barrera genètica a la resistència. La profilaxi s'ha d'iniciar a l'inici del tractament i mantenir-se entre 6 i 12 mesos després de la finalització.

El risc de reactivació en pacients amb infecció per VHB resolta (AgHBs negatiu, anti-HBc positiu, ADN de VHB negatiu, amb o sense anti-HBs positiu) és considerablement inferior, i no hi ha un consens clar sobre la indicació sistemàtica de profilaxi en aquest context. En cas de tractaments combinats, cal seguir les recomanacions específiques del fàrmac associat, especialment si inclou anticossos monoclonals anti-CD20.¹⁵⁰

Infeccions fúngiques invasives

Es recomana la profilaxi antifúngica en pacients molt pretractats (> 4 línies), en els quals s'ha descrit una incidència aproximada del 10 %, així com en pacients tractats amb la combinació d'ibrutinib i corticoides.¹⁶⁹

Atesa la baixa incidència global d'infeccions fúngiques invasives i les potencials interaccions farmacològiques dels antifúngics, no es recomana la profilaxi antifúngica de forma universal.

La indicació de profilaxi s'ha d'individualitzar en pacients amb factors de risc, com ara antecedent d'infecció fúngica invasiva, tractament amb fludarabina o alemtuzumab en els tres mesos previs, o presència de neutropènia perllongada i recurrent.¹⁷⁰

- **Pneumocystis jirovecii:** la incidència descrita en estudis recents en pacients tractats amb ibrutinib és inferior al 3 %.¹⁶⁶ No es recomana la profilaxi rutinària en pacients tractats amb iBTK o iBCL-2, excepte en situacions d'especial risc, com ara tractaments prolongats o a dosis elevades de corticoides, exposició prèvia a anàlegs de les purines o tractament amb idelalisib.

F.3.3 Hipogammaglobulinèmia

Actualment es recomana considerar el tractament de substitució amb immunoglobulines en pacients amb LLC i hipogammaglobulinèmia (< 400–500 mg/dL) que presentin infeccions greus o infeccions recurrents (almenys 3 episodis a l'any).^{102,171-172} Les immunoglobulines han demostrat reduir el nombre d'infeccions, però no s'ha evidenciat un benefici en la SG.¹⁷²

La dosi recomanada és de 0,3–0,4 g/kg per via intravenosa (o l'equivalent per a immunoglobulines subcutànies) cada 3–4 setmanes, amb l'objectiu de mantenir nivells sèrics d'immunoglobulines al voltant de 600–800 mg/dL. La dosi es pot augmentar fins a 0,6 g/kg en cas d'infeccions greus, o reduir-se fins a 0,2 g/kg si el pacient està lliure d'episodis infecciosos.

La durada inicial del tractament és d'un any. Si després d'aquest període els nivells d'IgA i IgM es normalitzen i el pacient es manté clínicament estable, es pot valorar la suspensió del tractament. En qualsevol cas, el tractament amb immunoglobulines no s'ha de mantenir si no se n'observa un benefici clínic.

Recomanacions per a la prevenció d'infeccions en la LLC

- En general, no es recomana profilaxi antiinfecciosa en els pacients amb LLC que hagin d'iniciar tractament amb inhibidors de BTK o inhibidors de BCL-2. No obstant això, està indicada en les situacions següents:
 - **Profilaxi de la reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB)** en pacients amb infecció resolta quan s'utilitzin esquemes combinats amb anti-CD20.
 - **Profilaxi davant la reactivació del virus varicel·la-zòster (VVZ)** en pacients amb infeccions recurrents per aquest virus.
 - **Profilaxi davant *Pneumocystis jirovecii*** en pacients prèviament tractats amb corticoides, alemtuzumab, idelalisib i/o anàlegs de les purines.
- La profilaxi antifúngica es recomana en pacients tractats amb ibrutinib que hagin rebut o rebin de manera concomitant tractament amb corticoides, així com en aquells amb més de quatre línies prèvies de tractament.
- L'ús profilàctic d'immunoglobulines no ha demostrat benefici en la supervivència i s'ha de reservar exclusivament per a pacients amb hipogammaglobulinèmia greu associada a infeccions greus o de repetició.
- En pacients amb LLC que hagin d'iniciar tractament, s'han d'evitar les vacunes vives atenuades.
- Es recomana seguir el calendari vacunal corresponent a l'edat del pacient, afegint-hi les vacunes següents:
 - Vacunació anual antigripal (vacuna inactivada), juntament amb la vacunació contra la COVID-19, d'acord amb les recomanacions vigents.
 - Vacunació antipneumocòccica conjugada 20-valent (PCV20).
 - Vacunació contra l'hepatitis B, amb verificació de la titulació postvacunal d'anticossos anti-HBs i control anual posterior.
 - Vacunació recombinant inactivada contra l'herpes zòster.

Annex I. Seguiment

A. Pacients diagnosticats de LLC sense criteris d'inici de tractament (observació):

- Exploració física i bioquímica amb hemograma cada 3–6 mesos.
- Educació del pacient, indicant-li que consulti de manera precoç en cas de:
 - Síndrome tòxica de causa no aclarida.
 - Augment ràpid o progressiu d'adenopaties perifèriques.
 - Processos infecciosos de repetició.
- TC únicament en cas de grans adenopaties perifèriques.
- PET-TC exclusivament davant de sospita clínica de transformació a Richter.

Taula 12. Seguiment recomanat pel Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica

Aspecte	Recomanació
Freqüència de visites	Cada 3–6 mesos
Exploració física	Avaluació de símptomes B, exploració de cadenes ganglionars i visceromegàlies
Hemograma i bioquímica	Determinació a cada visita de control
Immunoglobulines	En el moment del diagnòstic i en el cas d'infeccions recurrents
Vacunació	Grip, pneumococ i COVID-19 des del diagnòstic
Iniciar tractament	Només en cas de progressió o si compleixen criteris GELLC

GELLC: *Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica*

L'ús de proves d'imatge com la TC s'ha de reservar a situacions específiques:

- No es recomana la realització de TC en estadis inicials ni en pacients asimptomàtics durant el seguiment estàndard.
- La TC es pot considerar en pacients amb alt risc de progressió (p. ex., aquells amb del(17p) o del(11q), atesa la seva major tendència a presentar adenopaties retroperitoneals), quan hi hagi una situació clínica que ho justifiqui (aparició de símptomes, masses de creixement ràpid o dubtes diagnòstics).
- Es recomana la TC abans d'iniciar la fase d'escalada de dosi de venetoclax, amb l'objectiu d'establir el grup de risc de la SLT.
- La PET-TC està indicada únicament davant de sospita clínica de transformació a Richter.

B. Seguiment durant el tractament:

Teràpia contínua amb iBTK

- Exploració física i bioquímica amb hemograma cada 3-4 mesos.
- Valoració de la realització de TC als 6-9 mesos de l'inici del tractament amb pacients amb grans masses adenopàtiques.
- Educació del pacient perquè consulti davant l'aparició de:
 - Síndrome tòxica de causa no aclarida.
 - Augment ràpid o progressiu d'adenopaties perifèriques.
 - Processos infecciosos de repetició.
 - Palpitacions o taquicàrdia.
 - Elevació de la pressió arterial.
 - Edemes perifèrics.
 - Episodis hemorràgics.
 - Necessitat de procediments invasius o intervencions quirúrgiques.

Valoració clínica i analítica recomanada

- **Consulta clínica freqüent**, especialment durant els primers mesos de tractament (mensual a l'inici i, posteriorment, cada 2-3 mesos si hi ha estabilitat clínica).
- **Hemograma complet i bioquímica a cada visita** amb l'objectiu de detectar precoçment citopènies, insuficiència renal o hepàtica i infeccions intercurrents.
- **Monitorització específica de toxicitats en cada contacte clínic**, amb especial atenció als signes d'hemorràgia, infeccions, hipertensió arterial, arrítmies, toxicitat cutània i gastrointestinal.
- **Electrocardiograma**: control del ritme cardíac abans d'iniciar el tractament i durant el seguiment, especialment en pacients amb antecedents cardiovasculars, a causa del risc de fibril·lació auricular i altres esdeveniments cardíacs.
- **Control periòdic de la pressió arterial**, atès l'increment del risc d'hipertensió associat al tractament amb iBTK.
- **Reavaluació periòdica de la indicació terapèutica**, valorant la resposta clínica i analítica, i ajustant el tractament en funció de la tolerància i l'evolució de la malaltia.

Consideracions clau

- En cas d'aparició d'EAG, com ara arrítmies, hemorràgies clínicament rellevants, infeccions greus o intolerància significativa, cal valorar l'ajust de dosi, la suspensió temporal del tractament o el canvi a un altre inhibidor de BTK disponible.
- La monitorització i el maneig de les toxicitats han de ser més freqüents i proactius que en els pacients en seguiment sense tractament, amb l'objectiu de minimitzar riscos i optimitzar el benefici clínic.

Taula 13. Paràmetres de seguiment durant la teràpia continuada (iBTK)

Paràmetre	Freqüència suggerida
Visita clínica	Mensual a l'inici, posteriorment cada 2-3 mesos
Hemograma i bioquímica	A cada visita
ECG i pressió arterial	Abans i durant el tractament, segons el risc cardiovascular
Avaluació d'infeccions	A cada contacte clínic
Vigilància cardiovascular	Contínua, especialment amb ibrutinib

Objectiu del seguiment

Assegurar l'eficàcia i la seguretat del tractament, adaptant-ne el maneig a les característiques individuals del pacient i al tipus d'iBTK utilitzat.

Teràpia finita (iBTK + iBCL-2/ iBCL-2 + anti-CD20)

- Exploració física, hemograma i bioquímica.
 - Coincidint amb l'administració endovenosa anti-CD20: **mensual**.
 - Posteriorment, durant la fase de tractament exclusivament oral: **cada 1-2 mesos**.
- Valorar TC de control als 6-9 mesos de l'inici del tractament en cas de grans masses adenopàtiques.
- Educació del pacient perquè consulti en cas de:
 - Síndrome tòxica de causa no aclarida.
 - Augment ràpid o progressiu d'adenopaties perifèriques.
 - Processos infecciosos de repetició.
 - Palpitacions o taquicàrdia.
 - Elevació de la pressió arterial.
 - Edemes perifèrics.
 - Episodis hemorràgics.
 - Necessitat de procediments invasius o intervencions quirúrgiques.

Revaluació de la malaltia en finalitzar el tractament

- Hemograma i bioquímica.
- Estudi morfològic.
- TC en cas d'adenopaties prèvies.

Seguiment després d'assolir resposta completa

- Exploració física, hemograma + bioquímica cada 3-6 mesos.

Seguiment després d'assolir resposta parcial

- Exploració física, hemograma + bioquímica cada 3 mesos.

Annex II. Esquemes de tractament

Tractament	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
1a línia	Ibrutinib 420 mg/24 hores	Cada 28 dies
	Acalabrutinib 100 mg/12 hores	Cada 28 dies
	Acalabrutinib + obinutuzumab (no aprovat a Espanya): Cicle 1: acalabrutinib 100 mg/12 hores Cicle 2: acalabrutinib 100 mg/12 hores obinutuzumab 100 mg IV (dia 1) obinutuzumab 900 mg IV (dia 2) obinutuzumab 1.000 mg IV (dies 8 i 15) Cicles 3 a 7: acalabrutinib 100 mg/12 hores obinutuzumab dia 1 (1.000 mg) Cicles 8 i posteriors: acalabrutinib 100 mg/12 hores	Cada 28 dies
	Zanubrutinib 320 mg/24 hores o 160 mg/12 hores	Cada 28 dies
	Venetoclax + ibrutinib Cicles 1 a 3: ibrutinib 420 mg (dies 1–28) Cicle 4: ibrutinib 420 mg (dies 1–28) venetoclax 20 mg (dies 1–7) venetoclax 50 mg (dies 8–14) venetoclax 100 mg (dies 15–21) venetoclax 200 mg (dies 22–28) Cicle 5 a 15: ibrutinib 420 mg + venetoclax 400 mg (dies 1–28)	Cada 28 dies
	Venetoclax + obinutuzumab Cicle 1: venetoclax 20 mg (dies 22 al 28) obinutuzumab 100 mg IV (dia 1) obinutuzumab 900 mg IV (dia 2) obinutuzumab 1.000 mg IV (dies 8 i 15) Cicle 2: venetoclax 50 mg (dies 1–7) venetoclax 100 mg (dies 8–14) venetoclax 200 mg (dies 15–21) venetoclax 400 mg (dies 22–28) obinutuzumab 1.000 mg IV (dia 1) Cicles 3 a 6: venetoclax 400 mg (dies 1–28) obinutuzumab 1.000 mg IV (dia 1) Cicles 7 a 12: venetoclax 400 mg (dies 1–28)	Cada 28 dies
	Venetoclax	Opció de retractament

Tractament	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
	<p>Pacients amb LLC en recaiguda o progressió després d'un tractament previ (IQT).</p> <p>Ibrutinib (iBTK). Si el tractament de rescat de pacients amb LLC en recaiguda o refractaris s'efectua de manera precoç amb ibrutinib (segona línia de tractament), l'eficàcia és molt més elevada i es tradueix en una SLP significativament més prolongada vs. ≥ 2 línies de tractament prèvies.</p> <p>Acalabrutinib (iBTK de 2a generació): 100 mg/12 hores</p> <p>Acalabrutinib + obinutuzuab: no aprovat a Espanya</p> <p>Zanubrutinib (iBTK de 2a generació): 320 mg/24 hores o 160 mg/12 hores</p>	
2a línia	<p>Venetoclax + rituxima Fase d'escalada de dosis de venetoclax (5 setmanes): venetoclax 20 mg (dies 1–7) venetoclax 50 mg (dies 8–14) venetoclax 100 mg (dies 15–21) venetoclax 200 mg (dies 22–28) venetoclax 400 mg (dies 29–35)</p> <p>Cicle 1: venetoclax 400 mg/24 hores (dies 1–28) rituximab 375 mg/m² IV (dia 1)</p> <p>Cicles 2 a 6: venetoclax 400 mg/24 hores (dies 1–28) rituximab 500 mg/m² IV (dia 1)</p> <p>Cicles 7 a 24: venetoclax 400 mg/24 hores (dies 1–28)</p> <p>Bendamustina + rituximab Cicle 1: rituximab 375 mg/m² IV (dia 1) bendamustina 90 mg/m² IV (dies 1 i 2)</p> <p>Cicles 2 a 6: rituximab 500 mg/m² IV (dia 1) bendamustina 90 mg/m² IV (dies 1 i 2)</p> <p>Idelalisib + rituximab Cicle 1: idelalisib 150 mg/12 hores (dies 1–28) rituximab 375 mg/m² IV (dia 1) rituximab 500 mg/m² IV (dia 15)</p> <p>Cicle 2: idelalisib 150 mg/12 hores (dies 1–28) rituximab 500 mg/m² IV (dies 1 i 15)</p> <p>Cicles 3 a 6: idelalisib 150 mg/12 hores (dies 1–28) rituximab 500 mg/m² IV (dia 1)</p>	<p>Cada 28 dies</p> <p>Cada 28 dies</p> <p>Cada 28 dies</p>

Tractament	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Recaiguda	<p>Pacients intolerants a un iBTK: si el pacient compleix criteris de malaltia activa i inici de tractament.</p> <p>Inici de tractament: canvi a un altre iBTK covalent alternatiu (acalabrutinib o zanubrutinib).</p> <p>En cas de toxicitat greu (cardiovascular o hemorràgica): Venetoclax** + rituximab.</p>	
	<p>Pacients refractaris o recaiguts a un iBTK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantenir el tractament amb iBTK en curs fins a l'inici del tractament de rescat (contraindicat el canvi a un altre iBTK covalent alternatiu). - Venetoclax** + rituximab. Considerar de forma precoç o tenir prevista l'opció de teràpia cel·lular (CAR-T o TPH al·logènic), en previsió de progressió posterior a l'iBCL-2. - iBTK no covalents (pirtobrutinib*). 	
	<p>Pacients en progressió després d'esquema de tractament amb rituximab i venetoclax:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iBTK indefinit, en pacients amb més incidència de mutacions TP53. - Retractament amb venetoclax + rituximab i després iBTK indefinit en pacients sense alteracions de TP53/del(17p) i sense recaiguda precoç a l'esquema (< 24 mesos). 	
	<p>iBTK de 2a generació. Pacients en progressió després d'esquema de tractament amb obinutuzumab i venetoclax.</p>	
	<p>iBTK de 2a generació. Pacients en progressió després de tractament amb venetoclax en monoteràpia continuada.</p>	
	<p>Recaiguda després d'iBTK + iBCL-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assaig clínic amb CAR-T (lisocabtagèn maraleucel) o TPH al·logènic, en pacients joves. - iBTK no covalents (pirtobrutinib*), en pacients no candidats a teràpies cel·lulars. - iBTK + iBCL-2: encara no aprovat. - iPI3K (rituximab + idelalisib): només en absència d'una altra opció terapèutica disponible i com a pont a una teràpia cel·lular. 	

iBCL-2: inhibidor de BCL-2; **BTK:** tirosina quinasa de Bruton; **iBTK:** inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton; **IQT:** immunoquimioteràpia; **iPI3K:** inhibidor de la fosfatidilinositol-3-quinasa; **IV:** via intravenosa; **LLC:** leucèmia limfàtica crònica; **TPH:** trasplantament de progenitors hematopoètics.

Pirtobrutinib*: pendent de resolució de preu i finançament pel Sistema Nacional de Salut.

Venetoclax:** valorar si el pacient presenta mutació de TP53/del(17p) i valorar, tot i que la resposta a venetoclax sigui positiva, algun tipus de teràpia cel·lular (CAR-T o TPH al·logènic) posterior.

Annex III. Proposta d'indicadors per a l'avaluació del seguiment dels resultats

A partir de la data d'implementació de l'ICO-ICSPraxi per el tractament de la leucèmia limfàtica crònica, s'estableixen els indicadors de qualitat que es detallen a continuació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment dels indicadors esmentats fossin realitzats pels mateixos professionals responsables de l'elaboració de la present ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració addicional que sigui necessària en cada cas (*personal data manager*, Comitè d'Avaluació extern, etc.).

Indicadors de procés.

Valoració dels procediments diagnòstics i d'estadiatge en els pacients amb LLC mitjançant els indicadors següents:

- **Registre de les dades essencials en el moment d'iniciar el tractament:**
 - Dades diagnòstiques:
 - Estadiatge (sistemes de Rai i Binet).
 - Factors pronòstics (citogenètica convencional, FISH, TP53 i IGHV).
- *Estàndard de qualitat: disponibilitat de les dades esmentades en ≥ 90 % dels pacients.*
- **Nombre i percentatge de pacients tractats amb esquemes de tractament finit.**
- **Nombre i percentatge de pacients tractats amb tractament fins a progressió.**
- **Nombre i percentatge de pacients tractats segons les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi.**

L'avaluació d'aquests indicadors hauria de ser realitzada per un Comitè d'Avaluació extern, independent tant dels professionals responsables del tractament i del seguiment dels pacients com dels membres implicats en l'elaboració i l'aprovació d'aquesta guia.

Indicadors de resultat.

Avaluació dels resultats clínics en pacients diagnosticats de LLC i tractats a l'Institut Català d'Oncologia, d'acord amb les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi, mitjançant els paràmetres següents:

- Taxa de respostes globals.
- Percentatge de pacients amb malaltia refractària.
- Supervivència lliure de tractament, supervivència lliure de progressió i supervivència global.

Es proposa realitzar una revisió anual dels resultats clínics i del grau d'implantació i seguiment de l'ICO-ICSPraxi, amb la participació, entre d'altres, dels professionals responsables de la seva elaboració. Aquesta revisió ha de permetre avaluar el grau d'adaptació dels diferents hospitals de l'ICO a la guia, així com identificar possibles deficiències tant en les recomanacions establertes com en la seva aplicació, i establir les mesures correctores necessàries en cada cas.

Finalment, es considera necessari efectuar una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi amb una periodicitat de tres anys, o abans si es disposa de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica habitual, per part dels responsables de la seva elaboració, aplicant els mateixos criteris metodològics utilitzats en la seva redacció inicial.

Bibliografia

1. Dighiero G, Hamblin T. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1017-1029. doi:10.1016/S0140-6736(08)60456-0
2. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019/ATTACHMENT/07F624C3-C798-4254-942F-E2481F398970/MMC1.PDF
4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768-778. doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5
5. ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf. Accessed February 3, 2025. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
6. Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia - UpToDate. Accessed September 9, 2024. https://146.219.19.12/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia?search=leucemia%20linfoc%C3%ADtica%20cr%C3%B3nica%20estadiaje%20y%20factores%20pronostico&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
7. LORES BF. Estudio de nuevos biomarcadores genéticos en la Leucemia Linfática Crónica-B (LLC-B). Accessed September 9, 2024. <https://roderic.uv.es/rest/api/core/bitstreams/b9b64062-bb7c-47c2-8b7a-b680074a37fd/content>
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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(12):5446-5456. doi:10.1182/blood-2007-06-093906
9. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. doi:10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::AID-CNCR2820480131>3.0.CO;2-V
10. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-1847. doi:10.1182/blood.v94.6.1840.418k06_1840_1847
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019
12. Villegas-Gracia R, Franco-Alzate C, Jaramillo-Arbeláez P. Linfocitosis monoclonal de células B: una revisión de aspectos generales. 2015;(2).
13. 2022 vs 1 LLC Guia CyL.pdf. Accessed September 9, 2024. <https://www.sclhh.org/docs/pdf/consenso/2022%20vs%201%20LLC%20Guia%20CyL.pdf>

14. ICO-ICS-Praxis-Leucemia-Linfatica-Cronica.pdf. Accessed September 9, 2024. <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxis-Leucemia-Linfatica-Cronica.pdf>
15. cll.pdf. Accessed September 4, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
16. Guía Práctica clínica para el tratamiento Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas 2024.pdf. Accessed January 21, 2025. <https://www.gellc.es/guias-clinicas/24-guia-gellc-2024-pdf/file>
17. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(5):460-473. doi:10.1056/NEJMra1908213
18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398
19. file.pdf. Accessed September 9, 2024. <https://www.gellc.es/guias-clinicas/24-guia-gellc-2024-pdf/file>
20. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. doi:10.1182/blood.V46.2.219.219
21. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-1847. doi:10.1182/blood.V94.6.1840
22. Medina Á, Muntañola A, Crespo M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma from Chronic Lymphocytic Leukemia Spanish Group (GELLC). *Med Clin (Barc)*. 2025;164(6):305-305.e17. doi:10.1016/j.medcli.2024.10.018
23. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2024;35(9):762-768. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.016
24. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(11):3440-3450. doi:10.1182/bloodadvances.2021006434
25. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022;140(2):112-120. doi:10.1182/blood.2021014960
26. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022;107(9):2108-2120. doi:10.3324/haematol.2021.279012
27. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836

28. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171-1175. doi:10.1038/s41375-021-01485-x
29. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
30. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(13):1437-1443. doi:10.1200/JCO.2016.70.2282
31. Nixon S, Duquette D, Doucette S, Larouche JF. How We Manage Patients with Indolent B-Cell Malignancies on Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Practical Considerations for Nurses and Pharmacists. *Curr Oncol Tor Ont*. 2023;30(4):4222-4245. doi:10.3390/curroncol30040322
32. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278-3289. doi:10.1182/blood.2021014488
33. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid*. 2022;1(7):EVIDoA2200006. doi:10.1056/EVIDoA2200006
- 33b. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, et al.; CLL17 Trial Investigators. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2025 Dec 6. doi: 10.1056/NEJMoa2515458. Epub ahead of print. PMID: 41358601
34. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol*. 2022;196(4):947-953. doi:10.1111/bjh.17984
35. Wiestner A. Long-Term Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib: 10-Year Follow-up of a Phase 2 Study. In: ASH; 2023. Accessed January 22, 2025. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper182397.html>
36. Davids MS, Sharman JP, Ghia P, et al. Acalabrutinib-based regimens in frontline or relapsed/refractory higher-risk CLL: pooled analysis of 5 clinical trials. *Blood Adv*. 2024;8(13):3345-3359. doi:10.1182/bloodadvances.2023011307
37. Tam CS, Anderson MA, Simkovic M, et al. Zanubrutinib in the treatment of patients with del(17p) and/or TP53 CLL/SLL: analysis across clinical studies. *Blood Adv*. Published online August 19, 2025: [bloodadvances.2025015986](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025015986). doi:10.1182/bloodadvances.2025015986
38. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. *Blood*. Published online July 30, 2025: [blood.2024028205](https://doi.org/10.1182/blood.2024028205). doi:10.1182/blood.2024028205
39. Shadman M, Munir T, Robak T, et al. Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients With Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Median 5-Year Follow-Up of SEQUOIA. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2025;43(7):780-787. doi:10.1200/JCO-24-02265

40. ULYVENETO_Protocol.pdf. Accessed January 20, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/ULYVENETO_Protocol.pdf
41. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127(1):3-11. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x
42. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008;93(1):9-13. doi:10.3324/haematol.12327
43. :: CIMA :: FICHA TECNICA VENCLYXTO 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Accessed January 20, 2025. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138005/FT_161138005.html
44. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. S145: Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL 14 study. *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e064430a. doi:10.1097/01.HS9.0000967492.06443.0a
45. Fürstenau M, Ritgen M, Robrecht S, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Fit Patients with CLL: 4-Year Follow-up and NGS-Based MRD Analysis from the Phase 3 GAIA/CLL13 Trial. *Blood*. 2023;142:635. doi:10.1182/blood-2023-173709
46. Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(12):1423-1433. doi:10.1016/S1470-2045(23)00452-7
47. Ghia P, Allan J, Siddiqi T, et al. P617: FIXED-DURATION (FD) IBRUTINIB + VENETOCLAX FOR FIRST-LINE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL)/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (SLL): 4-Y FOLLOW-UP FROM FD COHORT OF PHASE 2 CAPTIVATE STUDY. *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e2822842. doi:10.1097/01.HS9.0000969372.28228.42
48. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *N Engl J Med*. 2024;390(4):326-337. doi:10.1056/NEJMoa2310063
49. Sharman J. Acabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. In: ASH; 2023. Accessed January 22, 2025. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper174750.html>
50. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-309. doi:10.1182/blood-2015-09-667675
51. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(6):744-759. doi:10.1016/S1470-2045(24)00196-7
52. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2023;14(1):2147. doi:10.1038/s41467-023-37648-w
53. Munir T, Girvan S, Cairns DA, et al. Measurable Residual Disease-Guided Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. Published online June 15, 2025. doi:10.1056/NEJMoa2504341

54. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. Published online August 1, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1817073
55. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1400376
56. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-1363. doi:10.1002/ajh.25638
57. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-3452. doi:10.1200/JCO.21.01210
58. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687-699. doi:10.1182/blood.2022018818
59. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(5):1035-1045. doi:10.1200/JCO.22.00510
60. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388(4):319-332. doi:10.1056/NEJMoa2211582
61. Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol Lond Engl*. 2020;16(10):517-523. doi:10.2217/fon-2019-0844
62. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120. doi:10.1056/NEJMoa1713976
63. Kater A, Harrup R, Kipps TJ, et al. S201: final 7-year follow up and retreatment substudy analysis of murano: venetoclax-rituximab (venr)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (r/r cll). *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e492813f. doi:10.1097/01.HS9.0000967716.49281.3f
64. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226
65. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031-2042. doi:10.1182/blood-2018-08-870238
66. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-879. doi:10.3324/haematol.2017.182907
67. Abrisqueta P, Loscertales J, Terol MJ, et al. Real-World Characteristics and Outcome of Patients Treated With Single-Agent Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Spain (IBRORS-LLC Study). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(12):e985-e999. doi:10.1016/j.clml.2021.07.022

68. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv.* 2019;3(9):1553-1562. doi:10.1182/bloodadvances.2018030007
69. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2021;106(9):2364-2373. doi:10.3324/haematol.2020.272500
70. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet Haematol.* 2023;10(1):e35-e45. doi:10.1016/S2352-3026(22)00320-9
71. Hampel PJ, Cherng HJJ, Call TG, et al. Incidental Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients during temporary interruption of ibrutinib. *Blood Adv.* 2020;4(18):4508-4511. doi:10.1182/bloodadvances.2020002454
72. Barnea Slonim L, Ma S, Behdad A, Chen Q. Pseudo-Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma following ibrutinib interruption: a diagnostic pitfall. *Br J Haematol.* 2020;191(1):e22-e25. doi:10.1111/bjh.16948
73. Bonfiglio S, Sutton LA, Ljungström V, et al. BTK and PLCG2 remain unmutated in one-third of patients with CLL relapsing on ibrutinib. *Blood Adv.* 2023;7(12):2794-2806. doi:10.1182/bloodadvances.2022008821
74. Brown JR, Desikan SP, Nguyen B, et al. S146: Genomic evolution and resistance to piroctubrinub in covalent BTK-Inhibitor (CBTKI) Pre-treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients: Results from the phase I/II BRUIN STUDY. *HemaSphere.* 2023;7(Suppl):e6233246. doi:10.1097/01.HS9.0000967496.62332.46
75. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood.* 2019;134(2):111-122. doi:10.1182/blood.2018882555
76. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65-75. doi:10.1016/S1470-2045(17)30909-9
77. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(5):1050-1056. doi:10.1093/annonc/mdx031
78. Roeker LE, Fox CP, Eyre TA, et al. Tumor Lysis, Adverse Events, and Dose Adjustments in 297 Venetoclax-Treated CLL Patients in Routine Clinical Practice. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2019;25(14):4264-4270. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0361
79. Eyre TA, Roeker LE, Fox CP, et al. The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(6):918-923. doi:10.1111/bjh.16271
80. Thompson MC, Mato AR. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia After Discontinuation of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(4):793-806. doi:10.1016/j.hoc.2021.03.008

81. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). *J Clin Oncol*. 2025;43(22):2538-2549. doi:10.1200/JCO-25-00166
82. Woyach J. Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. In: ASH; 2023. Accessed November 28, 2024. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper185852.html>
83. Harrup R. Efficacy of Subsequent Novel Targeted Therapies, Including Repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Previously Treated with Fixed-Duration Venr in the Murano Study. In: ASH; 2020. Accessed November 28, 2024. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137415.html>
84. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv*. 2022;6(15):4553-4557. doi:10.1182/bloodadvances.2022007812
85. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov*. 2019;9(3):342-353. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1119
86. Lew TE, Tam CS, Seymour JF. How I treat chronic lymphocytic leukemia after venetoclax. *Blood*. 2021;138(5):361-369. doi:10.1182/blood.2020008502
87. Simon F, Bohn JP. Next-Generation Sequencing-Optimal Sequencing of Therapies in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Curr Oncol Rep*. 2023;25(10):1181-1189. doi:10.1007/s11912-023-01454-w
88. Tournilhac O, van Gelder M, Eikema DJ, et al. The European landscape on allogeneic haematopoietic cell transplantation in Chronic Lymphocytic Leukaemia between 2009 and 2019: a perspective from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(6):621-624. doi:10.1038/s41409-023-01955-z
89. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;389(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa2300696
90. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(30):2722-2729. doi:10.1200/JCO.19.00894
91. Hampel PJ, Rabe KG, Call TG, et al. Combined ibrutinib and venetoclax for treatment of patients with ibrutinib-resistant or double-refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022;199(2):239-244. doi:10.1111/bjh.18357
92. Aronson JH, Skånland SS, Roeker LE, Thompson MC, Mato AR. Approach to a patient with “double refractory” chronic lymphocytic leukemia: “Double, double toil and trouble” (Shakespeare). *Am J Hematol*. 2022;97 Suppl 2:S19-S25. doi:10.1002/ajh.26682
93. Siddiqi T. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in R/R CLL/SLL: 24-Month Median Follow-up of TRANSCEND CLL 004. In: ASH; 2023. Accessed November 28, 2024. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper179529.html>

94. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet Lond Engl*. 2023;402(10402):641-654. doi:10.1016/S0140-6736(23)01052-8
95. Frey NV, Gill S, Hexner EO, et al. Long-Term Outcomes From a Randomized Dose Optimization Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(25):2862-2871. doi:10.1200/JCO.19.03237
96. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8):e177-e182. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.013
97. Le R, P D, Jr B, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv*. 2020;4(16). doi:10.1182/bloodadvances.2020001956
98. Kim HT, Shaughnessy CJ, Rai SC, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(17):4113-4123. doi:10.1182/bloodadvances.2020002184
99. Thompson MC, Roeker LE, Coombs CC, et al. Addressing a New Challenge in Chronic Lymphocytic Leukemia: Outcomes of Therapies after Exposure to Both a Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor and Venetoclax. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):2628. doi:10.1182/blood-2021-150751
100. P D, P G, J S, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018;132(9). doi:10.1182/blood-2018-01-826008
101. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217-1239. doi:10.1038/s41409-022-01691-w
102. NCCN Guidelines. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. NCCN. Accessed January 20, 2025. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
103. Liang E, Hirayama A, Kimble E, et al. P616: long-term follow-up update and multivariable analyses of factors associated with duration of response after cd19 car t-cell therapy for relapsed/refractory cll. *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e472395b. doi:10.1097/01.HS9.0000969368.47239.5b
104. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in R/R CLL/SLL: 24-Month Median Follow-up of TRANSCEND CLL 004. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):330. doi:10.1182/blood-2023-179529
105. Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(32):3805-3815. doi:10.1200/JCO.20.01467
106. Davids MS, Kenderian SS, Flinn I, et al. ZUMA-8: a phase 1 study of brexucabtagene autoleucel in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2025;146(8):938-943. doi:10.1182/blood.2024027460

- 107.** Ortiz-Maldonado V. Varnimcabtagene Autoleucel (ARI-0001) for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Richter Transformation (RT). In: ASH; 2023. Accessed October 14, 2025. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper182896.html>
- 108.** Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood*. 2020;135(19):1650-1660. doi:10.1182/blood.2019002936
- 109.** Lf D, Lh K. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998;25(1). Accessed October 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9482530/>
- 110.** Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010;116(23):4771-4776. doi:10.1182/blood-2010-05-286500
- 111.** Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752-761. doi:10.3324/haematol.2010.036152
- 112.** Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1055-1062. doi:10.1002/ajh.23785
- 113.** Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Front Oncol*. 2019;9:1435. doi:10.3389/fonc.2019.01435
- 114.** Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol*. 2018;183(3):421-427. doi:10.1111/bjh.15545
- 115.** Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, et al. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *Am J Hematol*. 2019;94(7):E183-E185. doi:10.1002/ajh.25480
- 116.** Vitale C, Salvetti C, Griggio V, et al. Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood*. 2021;137(25):3507-3517. doi:10.1182/blood.2020008201
- 117.** Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021;137(10):1283-1294. *Blood*. 2023;141(4). doi:10.1182/blood.2022019024
- 118.** Visentin A, Imbergamo S, Gurrieri C, et al. Major infections, secondary cancers and autoimmune diseases occur in different clinical subsets of chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;72:103-111. doi:10.1016/j.ejca.2016.11.020
- 119.** Zent CS, Ding W, Reinalda MS, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1261-1268. doi:10.1080/10428190903026492
- 120.** Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648. doi:10.1016/j.blre.2019.100648
- 121.** E P, U J. How I manage autoimmune cytopenias in patients with lymphoid cancer. *Blood*. 2022;139(10). doi:10.1182/blood.2019003686

122. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021;137(10):1295-1303. doi:10.1182/blood.2019003809
123. Noto A, Cassin R, Mattiello V, Reda G. The Role of Novel Agents in Treating CLL-Associated Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med*. 2021;10(10):2064. doi:10.3390/jcm10102064
124. Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;67(5):687-692. doi:10.1093/cid/ciy175
125. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(3):1110-1116. doi:10.1182/blood-2007-09-111492
126. Daniel A, Ghez D, Ravaiau C, et al. Ibrutinib as a treatment of hematologic autoimmune disorders in patients with indolent B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):719-727. doi:10.1111/ejh.13858
127. Borowitz et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma.*; 2008:1.
128. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia*. 2021;35(1):169-176. doi:10.1038/s41375-020-0797-x
129. L F, Mj K, Em M, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood*. 2014;123(18). doi:10.1182/blood-2013-11-536169
130. D A, A R, M R, B M, F B, G T. The Diagnostic Performance of 2-[18F]FDG PET/CT in Identifying Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: An Updated Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. *Cancers*. 2024;16(9). doi:10.3390/cancers16091778
131. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-3401. doi:10.1182/blood-2010-09-302174
132. Abrisqueta P, Delgado J, Alcoceba M, et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter syndrome: real-world study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GELLC). *Br J Haematol*. 2020;190(6):854-863. doi:10.1111/bjh.16748
133. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: Experience of 204 patients from a single center. *Haematologica*. Published online June 2019:haematol.2019.224121-haematol.2019.224121. doi:10.3324/haematol.2019.224121
134. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol*. 2014;89(12):E239-E243. doi:10.1002/ajh.23841
135. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM, et al. Fractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Liposomal Daunorubicin (Daunoxome), and Dexamethasone (HyperCVXD) Regimen in Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(3):329-337. doi:10.3109/10428190109064589

- 136.** Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II Study of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Combination Therapy in Patients With Richter's Syndrome or Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):196-203. doi:10.1200/JCO.2007.11.8513
- 137.** Davids MS, Rogers KA, Tyekuceva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*. 2022;139(5):686-689. doi:10.1182/blood.2021011386
- 138.** Davids MS, Rogers KA, Jain N, et al. Initial results of a multicenter phase 2 study of venetoclax in combination with R-CHOP (VR-CHOP) for patients with Richter Syndrome. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):466-468. doi:10.1002/hon.3164_343
- 139.** Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993;11(10):1985-1989. doi:10.1200/JCO.1993.11.10.1985
- 140.** Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Transformed Chronic Lymphocytic Leukemia (Richter's Syndrome): A Retrospective Analysis From the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2211-2217. doi:10.1200/JCO.2011.37.4108
- 141.** Herrera AF, Ahn KW, Litovich C, et al. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. *Blood Adv*. 2021;5(18):3528-3539. doi:10.1182/bloodadvances.2021004865
- 142.** Kittai AS, Bond D, Huang Y, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter Transformation: An International, Multicenter, Retrospective Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42(17):2071-2079. doi:10.1200/JCO.24.00033
- 143.** Winter AM, Bharadwaj S, Herrera AF, et al. Real-world outcomes of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pt) with Richter transformation (RT) from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):7010-7010. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7010
- 144.** Stephens DM, Boucher K, Kander E, et al. Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: outcomes from a large multi-center collaboration. *Haematologica*. 2021;106(11):2845-2852. doi:10.3324/haematol.2020.256388
- 145.** Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244
- 146.** Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, et al. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncology*. 2023;5(5):570-590. doi:10.1016/j.jaccao.2023.09.002
- 147.** Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology*. 2020;2020(1):336-345. doi:10.1182/hematology.2020000118
- 148.** Acute Tumor Lysis Syndrome during Oral Fludarabine Treatment for CLL – a Rare Event that Might Be Observed More Frequently in the Future | Request PDF. *ResearchGate*. Published online August 6, 2025. doi:10.1159/000120154

- 149.** Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. Published online 2018. doi:10.1200/JOP
- 150.** Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(19):2212-2220. doi:10.1200/JCO.2015.61.3745
- 151.** Mikulska M, Oltolini C, Zappulo E, et al. Prevention and management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with BTK and BCL-2 inhibitors, focus on current guidelines. *Blood Rev*. 2024;65:101180-101180. doi:10.1016/J.BLRE.2024.101180
- 152.** Chai KL, Wong J, Weinkove R, et al. Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2023;7(1):20-20. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2022008073
- 153.** Hartkamp A, Mulder AHL, Rijkers GT, Van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2001;19(13-14):1671-1677. doi:10.1016/S0264-410X(00)00409-6
- 154.** Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, Käyhty H, Ölander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;114(1):107-110. doi:10.1046/J.1365-2141.2001.02882.X
- 155.** Catsalut. Manual de vacunacions de Catalunya 2020. Apartat 5.2. https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/vacunacions/00_manual_de_vacunacions/capitols_i_annexos_manual/apartat_5_vacunacions_situacions_especials/Manual-Vacunacions-apartat-5_2.pdf
- 156.** Piroth L, Launay O, Miailhes P, Carrat F, Rey D. Patients With Isolated Hepatitis B Core Antibody: Has the Time Come to Vaccinate? *Clin Infect Dis*. 2018;66(2):317-318. doi:10.1093/CID/CIX822
- 157.** Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000. doi:10.1016/S1473-3099(19)30163-X
- 158.** Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):941-948. doi:10.1093/CID/CIAB125
- 159.** Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e188-e199. doi:10.1016/S1473-3099(18)30601-7
- 160.** Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-3165. doi:10.1182/BLOOD.2021011568
- 161.** Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J*. 2021;11(7). doi:10.1038/S41408-021-00528-X

- 162.** Ito Y, Honda A, Kurokawa M. COVID-19 mRNA Vaccine in Patients With Lymphoid Malignancy or Anti-CD20 Antibody Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(8):e691-e691. doi:10.1016/J.CLML.2022.03.012
- 163.** Teh JSK, Coussement J, Neoh ZCF, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2022;6(7):2014-2034. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2021006333
- 164.** Noori M, Azizi S, Abbasi Varaki F, Nejadghaderi SA, Bashash D. A systematic review and meta-analysis of immune response against first and second doses of SARS-CoV-2 vaccines in adult patients with hematological malignancies. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:109046-109046. doi:10.1016/J.INTIMP.2022.109046
- 165.** Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk* 2021 359. 2021;35(9):2703-2705. doi:10.1038/s41375-021-01270-w
- 166.** Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN. Accessed October 14, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>
- 167.** Stefania Infante M, Fernández-Cruz A, Núñez L, et al. Severe infections in patients with lymphoproliferative diseases treated with new targeted drugs: A multicentric real-world study. *Cancer Med*. 2021;10(21):7629-7640. doi:10.1002/cam4.4293
- 168.** Lubel JS, Strasser SI, Thompson AJ, et al. Australian consensus recommendations for the management of hepatitis B. *Med J Aust*. 2022;216(9):478-486. doi:10.5694/mja2.51430
- 169.** M F, Sl A, N J, et al. Incidence and characterization of fungal infections in chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(10). doi:10.1080/10428194.2020.1775215
- 170.** Js L, Zf W, Sp H. Invasive Fungal Infections and Targeted Therapies in Hematological Malignancies. *J Fungi Basel Switz*. 2021;7(12). doi:10.3390/jof7121058
- 171.** Jolles S, Giralt S, Kerre T, et al. Secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma : recommendations from an international expert panel. *BLOOD Rev*. 2023;58. doi:10.1016/j.blre.2022.101020
- 172.** Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1-S46. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.023