

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA



Lucía Vállez Valero (R2 Farmacia Hospitalaria)
Federico J. Parada Saavedra (R3 Farmacia Hospitalaria)
Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
Societat Catalana de Farmàcia Clínica
21 Febrero 2017

Índice

- ▶ Descripción del caso
- ▶ Descripción de la enfermedad
- ▶ Tratamiento
- ▶ Take home messages
- ▶ Bibliografía

Antecedentes

- ▶ 69 años
- ▶ Alergia a sulfamidas
- ▶ Artrosis
- ▶ Fibrilación auricular paroxística 2014
- ▶ Osteoporosis
- ▶ IQ: Histerectomía, Anexectomía



Antecedentes

- ▶ 69 años
- ▶ Alergia a sulfamidas
- ▶ Artrosis
- ▶ Fibrilación auricular paroxística 2014
- ▶ Osteoporosis
- ▶ IQ: Histerectomía, Anexectomía



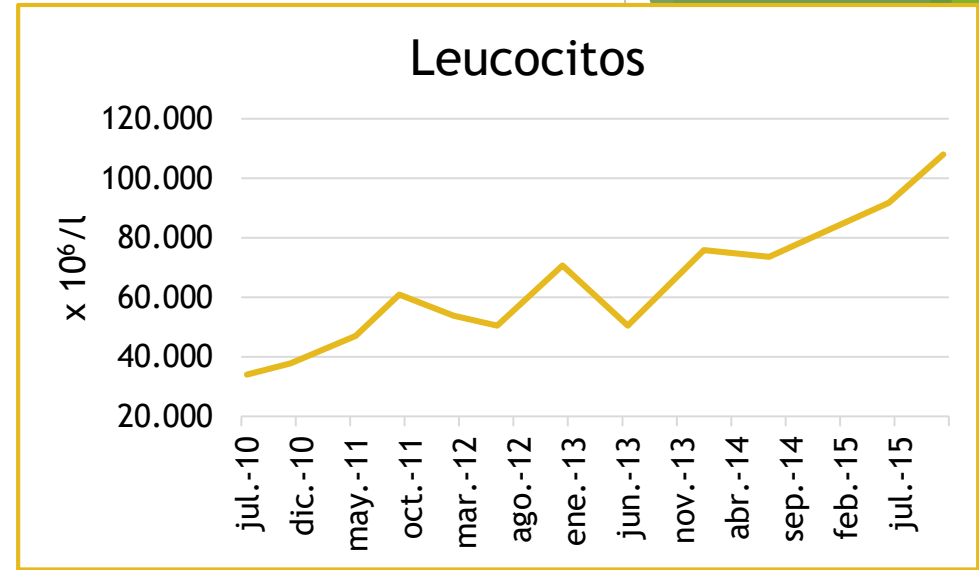
Febrero 1998
Síndrome
linfoproliferativo
crónico de bajo grado

3 ciclos Fludarabina

Remisión
En seguimiento por
hematología

Antecedentes

- ▶ 69 años
- ▶ Alergia a sulfamidas
- ▶ Artrosis
- ▶ Fibrilación auricular paroxística 2014
- ▶ Osteoporosis
- ▶ IQ: Histerectomía, Anexectomía



Febrero 1998
Síndrome
linfoproliferativo
crónico de bajo grado

3 ciclos Fludarabina

Remisión
En seguimiento por
hematología

Marzo 2016 - CEX Hematología

Clínica actual

- Leucocitosis progresiva
- Disnea para pequeños esfuerzos
- Astenia
- Ferropenia

Analítica

- **Leucocitos:** $111 \times 10^9/l$
- **Neutrófilos:** $2,23 \times 10^9/l$
- **Linfocitos:** $104 \times 10^9/l$
- **Hb:** 9,8 g/dl
- **Plaquetas:** $120 \times 10^9/l$
- **LDH:** 471 UI/l
- **TP (ratio):** 2,12
- **TP(INR):** 2,1
- **PTTA:** 44,2s
- **PTTA ratio** 1,37

Plan

- Aspirado medular
- Colonoscopia
- Valoración cardíaca
- Cariotipo y FISH de LLC

Marzo 2016 - CEX Hematología

Clínica actual

- Leucocitosis progresiva
- Disnea para pequeños esfuerzos
- Astenia
- Ferropenia

Analítica

- **Leucocitos:** $111 \times 10^9/l$
- **Neutrófilos:** $2,23 \times 10^9/l$
- **Linfocitos:** $104 \times 10^9/l$
- **Hb:** 9,8 g/dl
- **Plaquetas:** $120 \times 10^9/l$
- **LDH:** 471 UI/l
- **TP (ratio):** 2,12
- **TP(INR):** 2,1
- **PTTA:** 44,2s
- **PTTA ratio** 1,37

Plan

- Aspirado medular
- Colonoscopia
- Valoración cardíaca
- Cariotipo y FISH de LLC

Ingreso en
hematología

Marzo 2016 - CEX Hematología

Clínica actual

- Leucocitosis progresiva
- Disnea para pequeños esfuerzos
- Astenia
- Ferropenia

Analítica

- Leucocitos: $111 \times 10^9/l$
- Neutrófilos: $2,23 \times 10^9/l$
- Linfocitos: $104 \times 10^9/l$
- Hb: 9,8 g/dl
- Plaquetas: $120 \times 10^9/l$
- LDH: 471 UI/l
- TP (ratio): 2,12
- TP(INR): 2,1
- PTTA: 44,2s
- PTTA ratio 1,37

Plan

- Aspirado medular
- Colonoscopia
- Valoración cardíaca
- Cariotipo y FISH de LLC

Ingreso en hematología

Omeprazol 20mg v.o 1-0-0
Enoxaparina 40mg/24h sc
Bisoprolol 2,5mg v.o 1-0-0
Paracetamol 1g iv SP
Lorazepam 1mg v.o 0-0-1
STOP Acenocumarol

Marzo 2016

Cardiología

- Fibrilación auricular paroxística

Colonoscopia

- Normal

Aspirado medular

- Infiltración casi absoluta por elementos atípicos.
- Hipoplasia notable de series nobles.
- Ratio T/B: 1/15
- CD19/CD5: 95% CD19/FMC7:70% CD19/CD23: NEG
- Estudio de monoclonalidad: KAPPA

Marzo 2016

Cardiología

- Fibrilación auricular paroxística

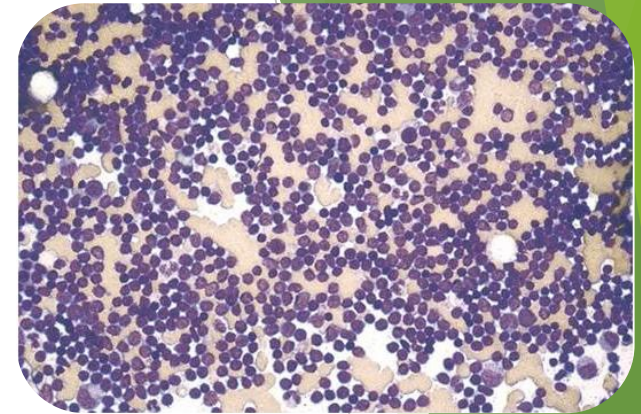
Colonoscopia

- Normal

Aspirado medular

- Infiltración casi absoluta por elementos atípicos.
- Hipoplasia notable de series nobles.
- Ratio T/B: 1/15
- CD19/CD5: 95% CD19/FMC7:70% CD19/CD23: NEG
- Estudio de monoclonalidad: KAPPA

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)



Weiss M. Leukemia. Atlas of Cancer. Cleveland: 2003:268

Marzo 2016

Cardiología

- Fibrilación auricular paroxística

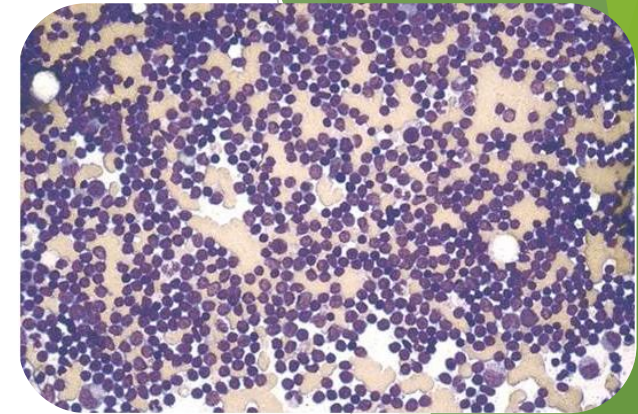
Colonoscopia

- Normal

Aspirado medular

- Infiltración casi absoluta por elementos atípicos.
- Hipoplasia notable de series nobles.
- Ratio T/B: 1/15
- CD19/CD5: 95% CD19/FMC7:70% CD19/CD23: NEG
- Estudio de monoclonalidad: KAPPA

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)



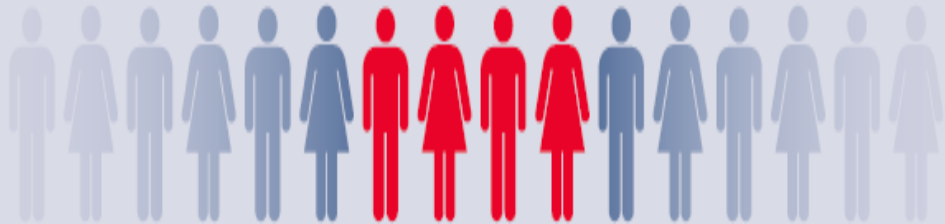
Weiss M. Leukemia. Atlas of Cancer. Cleveland: 2003:268

Omeprazol 20mg v.o 1-0-0
Enoxaparina 60m/12h sc
Bisoprolol 2,5mg v.o 1-0-0
Lorazepam 1mg v.o 0-0-1
Rituximab 375mg/m² iv
Clorambucilo 2mg v.o 3-3-3
Glucosalino 3,3%+0,3% 500ml/6h
Alopurinol 300mg v.o 0-1-0
Paracetamol 1g/8h iv
Metilprednisolona 40mg 1-0-0 piv
Dexclorfeniramina 5mg iv (previo rituximab)

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

(= Linfoma linfocítico de células pequeñas B)

Acumulación progresiva de linfocitos maduros no funcionales en sangre periférica, médula ósea y tejido linfático. Normalmente origen monoclonal.



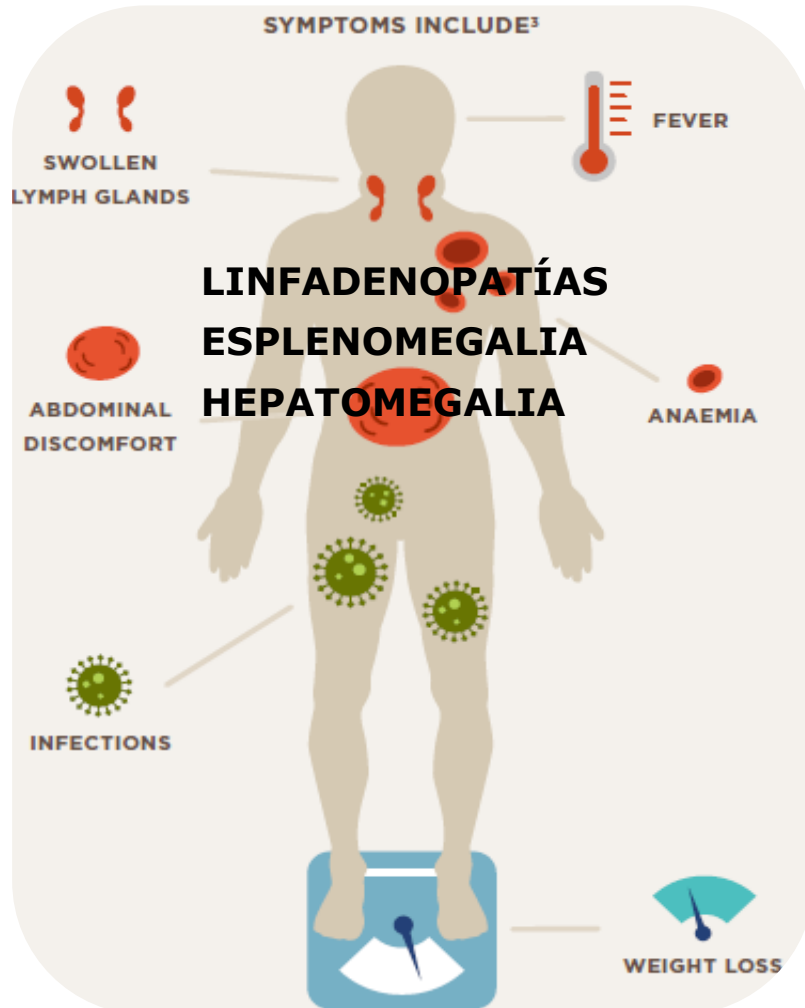
The incidence rate in the Western world is approx. four cases a year per 100,000 people

CLL is more prevalent in men than women

- ✓ Edad media: **>65a**
- ✓ Comorbilidades: **89%**
- ✓ Hereditario-étnico: mayor en Europa Oriental
- ✓ **1,7:1**

Manifestaciones clínicas

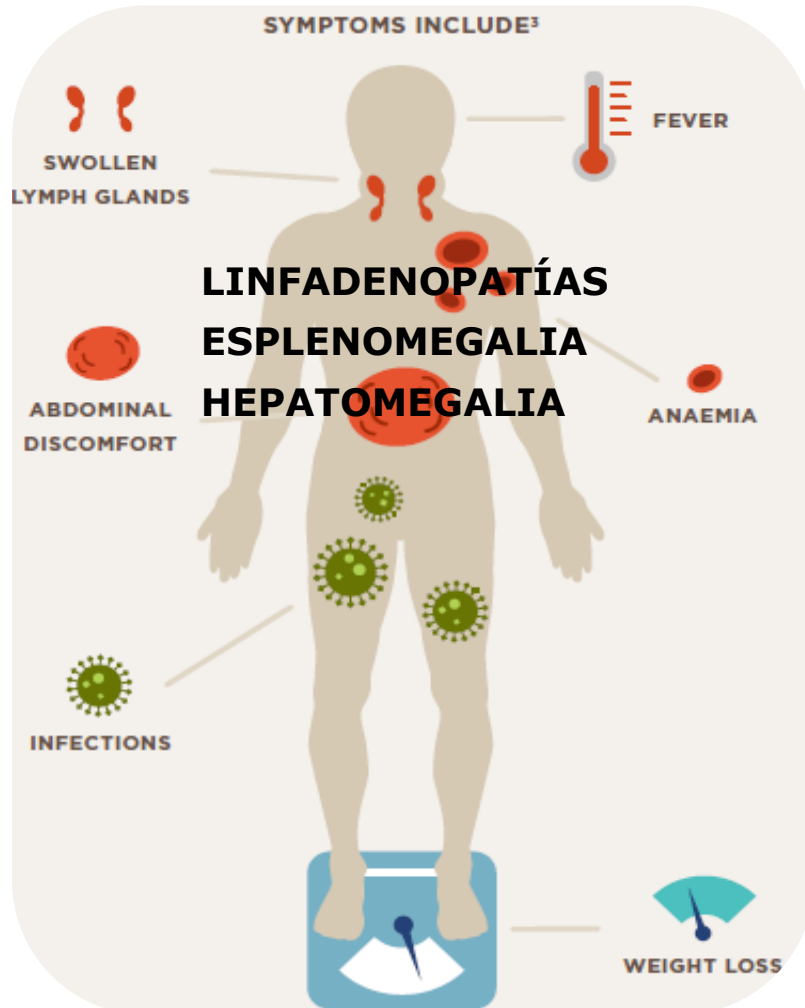
25% inicialmente asintomáticos



- Linfocitosis B $5 \times 10^9/l$ ($>100 \times 10^9/l$)
- Hipogammaglobulinemia
- Déficit de serie mieloide
- Anemia
- Trombocitopenia
- \uparrow LDH
- \uparrow beta-2-microglobulina
- \uparrow ácido úrico
- \uparrow transaminasas

Manifestaciones clínicas

25% inicialmente asintomáticos



- Linfocitosis B $5 \times 10^9/l$ ($>100 \times 10^9/l$)
- Hipogammaglobulinemia
- Déficit de serie mieloide
- Anemia
- Trombocitopenia
- \uparrow LDH
- \uparrow beta-2-microglobulina
- \uparrow ácido úrico
- \uparrow transaminasas



Astenia

Linfocitosis ($104 \times 10^9/l$)

Anemia

LDH 471 UI/l

Diagnóstico y Pronóstico

DIAGNÓSTICO

- Coexpresión de CD19+, CD20+, CD5+
- ↓ inmunoglobulinas de membrana
- Una sola cadena ligera (kappa o lambda)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Linfoma de células de manto
- Leucemia de células pilosas
- Macroglobulinemia de Waldenström

Diagnóstico y Pronóstico

DIAGNÓSTICO

- Coexpresión de CD19+, CD20+, CD5+
- ↓ inmunoglobulinas de membrana
- Una sola cadena ligera (kappa o lambda)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Linfoma de células de manto
- Leucemia de células pilosas
- Macroglobulinemia de Waldenström

Factores mal pronóstico

Factores bioquímicos

- Beta-2-microglobulina sérica >3,5mg/l
- LDH sérica >400
- ZAP 70 >20%LB
- Linfocitos >50x10⁹/l

Factores genéticos

- Región variable cadena pesada no mutada
- Del11q*(ATM)
- Del17p*(TP53)
- Trisomia cr12

Clasificación y Evolución

Table 1 | Rai staging system

Risk group	Clinical features	Median life expectancy*
Low risk (Rai stage 0/I)	Lymphocytosis without cytopenia, lymphadenopathy or splenomegaly	13 years
Intermediate risk (Rai stage II)	Lymphocytosis, lymphadenopathy and/or splenomegaly, but without cytopenia	8 years
High risk (Rai stage III/IV)	Lymphocytosis and cytopenia (a haemoglobin level of ≤ 11 g per dl and/or a platelet count of $\leq 100,000$ cells per μl)	2 years

Table 2 | Binet staging system

Risk group	Clinical features	Median life expectancy*
Low risk (Binet stage A)	Less than three palpably enlarged sites [‡] without cytopenia	13 years
Intermediate risk (Binet stage B)	Three or more palpably enlarged sites [‡] without cytopenia	8 years
High risk (Binet stage C)	Cytopenia (a haemoglobin level of ≤ 10 g per dl and/or a platelet count of $\leq 100,000$ cells per μl)	2 years

*These life-expectancy estimates are increasing with the advent of newer therapies. [‡]There are five sites of lymphoid organs: cervical, axillary and inguinal nodes, the spleen and the liver.

CITOPENIA



ALTO RIESGO

Clasificación y Evolución

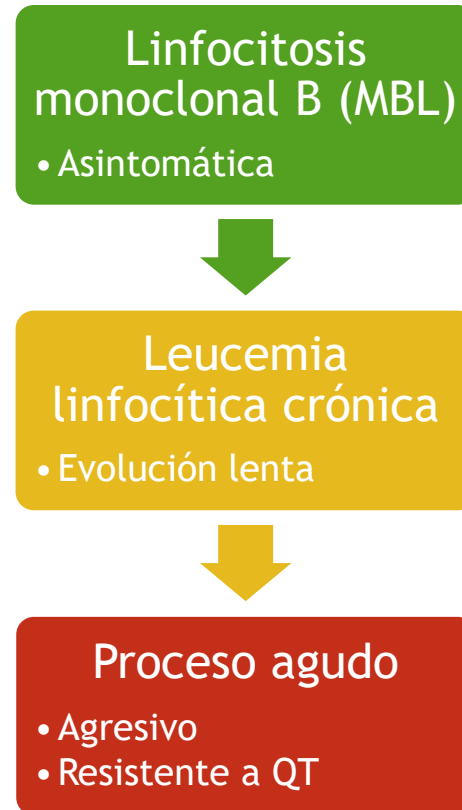
Table 1 | Rai staging system

Risk group	Clinical features	Median life expectancy*
Low risk (Rai stage 0/I)	Lymphocytosis without cytopenia, lymphadenopathy or splenomegaly	13 years
Intermediate risk (Rai stage II)	Lymphocytosis, lymphadenopathy and/or splenomegaly, but without cytopenia	8 years
High risk (Rai stage III/IV)	Lymphocytosis and cytopenia (a haemoglobin level of ≤ 11 g per dl and/or a platelet count of $\leq 100,000$ cells per μl)	2 years

Table 2 | Binet staging system

Risk group	Clinical features	Median life expectancy*
Low risk (Binet stage A)	Less than three palpably enlarged sites [‡] without cytopenia	13 years
Intermediate risk (Binet stage B)	Three or more palpably enlarged sites [‡] without cytopenia	8 years
High risk (Binet stage C)	Cytopenia (a haemoglobin level of ≤ 10 g per dl and/or a platelet count of $\leq 100,000$ cells per μl)	2 years

*These life-expectancy estimates are increasing with the advent of newer therapies. [‡]There are five sites of lymphoid organs: cervical, axillary and inguinal nodes, the spleen and the liver.



Tratamiento

¿El paciente es
candidato a
recibir
tratamiento?



Tratamiento

Riesgo bajo-medio
(Rai/Binet)

Linfocitosis <200
Asintomático



“Watch & Wait Strategy”
AS cada 3-12meses

¿El paciente es
candidato a
recibir
tratamiento?



Tratamiento

Riesgo bajo-medio
(Rai/Binet)

Linfocitosis <200
Asintomático



“Watch & Wait Strategy”
AS cada 3-12meses

Riesgo alto
(Rai/Binet)

O Síndr. constitucional
O Linfocitosis >200
Déficit serie mieloide
Complicaciones



Iniciar tratamiento

¿El paciente es
candidato a
recibir
tratamiento?



Tratamiento

Riesgo bajo-medio
(Rai/Binet)

Linfocitosis <200
Asintomático



“Watch & Wait Strategy”
AS cada 3-12meses

Riesgo alto
(Rai/Binet)

O Síndr. constitucional
O Linfocitosis >200
Déficit serie mieloide
Complicaciones



Iniciar tratamiento

¿El paciente es
candidato a
recibir
tratamiento?

¿Qué objetivo
buscamos?



Tratamiento

Riesgo bajo-medio
(Rai/Binet)

Linfocitosis <200
Asintomático



“Watch & Wait Strategy”
AS cada 3-12meses

Riesgo alto
(Rai/Binet)

O Síndr. constitucional
O Linfocitosis >200
Déficit serie mieloide
Complicaciones



Iniciar tratamiento

¿El paciente es
candidato a
recibir
tratamiento?

¿Qué objetivo
buscamos?



<70 años ó >70 sin comorbilidades
QT: Beneficio >> riesgo

“go-go”= purine/alkylator based

>70 años ó <70 con comorbilidades
QT: Beneficio > riesgo

“slow-go”= alkylator based

Frágiles: gran comorbilidad
QT: Beneficio < riesgo

“no-go” = palliative therapy

Tratamiento

Riesgo bajo-medio
(Rai/Binet)

Linfocitosis <200
Asintomático



“Watch & Wait Strategy”
AS cada 3-12meses

Riesgo alto
(Rai/Binet)

O Síndr. constitucional
O Linfocitosis >200
Déficit serie mieloide
Complicaciones



Iniciar tratamiento

¿El paciente es
candidato a
recibir
tratamiento?

¿Qué objetivo
buscamos?



<70 años ó >70 sin comorbilidades
QT: Beneficio >> riesgo

“go-go”= purine/alkylator based

>70 años ó <70 con comorbilidades
QT: Beneficio > riesgo

“slow-go”= alkylator based

Frágiles: gran comorbilidad
QT: Beneficio < riesgo

“no-go” = palliative therapy

Otras consideraciones

Ausencia del11q/del17p

Fludarabina ó
Pentostatina
Bendamustina

Bendamustina ó
Clorambucilo (vo)

Clorambucilo (vo) y/o
antiCD20,
Pulso de corticoides iv

Presencia del11q (buena respuesta a QT)

Ciclofosfamida +
Fludarabina
Bendamustina

Bendamustina ó
Clorambucilo (vo)
Ciclofosfamida + Prednisona

Clorambucilo (vo) y/o
antiCD20

Presencia del17p (baja respuesta a QT)

Ciclofosfamida + Fludarabina
Alemtuzumab
Ibrutinib (vo)

Alemtuzumab
Clorambucilo (vo) +
Obinutuzumab
Ibrutinib (vo)

Clorambucilo (vo) +
Obinutuzumab
Ibrutinib (vo)

¿Presenta
alguna
delección?



- <70 años o >70 sin comorbilidades
- >70 años o <70 con comorbilidades
- Frágil, gran comorbilidad

Otras consideraciones

Ausencia del11q/del17p

Fludarabina ó
Pentostatina
Bendamustina

Bendamustina ó
Clorambucilo (vo)

Clorambucilo (vo) y/o
antiCD20,
Pulso de corticoides iv

Presencia del11q (buena respuesta a QT)

Ciclofosfamida +
Fludarabina
Bendamustina

Bendamustina ó
Clorambucilo (vo)
Ciclofosfamida + Prednisona

Clorambucilo (vo) y/o
antiCD20

Presencia del17p (baja respuesta a QT)

Ciclofosfamida + Fludarabina
Alemtuzumab
Ibrutinib (vo)

Alemtuzumab
Clorambucilo (vo) +
Obinutuzumab
Ibrutinib (vo)

Clorambucilo (vo) +
Obinutuzumab
Ibrutinib (vo)

¿Presenta
alguna
delección?



- <70 años o >70 sin comorbilidades
- >70 años o <70 con comorbilidades
- Frágil, gran comorbilidad

Recaída

Tras >24meses

Mismo tratamiento hasta corta respuesta

Tras <24 meses

Tabla 2
Recomendaciones de tratamiento en el paciente refractario

Tipo de paciente	Régimen	Nivel de evidencia
<i>Independiente</i>		
R-FC previo	R-CHOP → AloTPH ^a R-B → AloTPH ^a	2A
No R-FC previo	R-FC → AloTPH ^a	1
<i>Con comorbidades</i>		2
Clb previo	R-B ^a R-Clb	
No Clb previo	R-Clb ^a	

AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; R-B: rituximab+-bendamustina; R-CHOP: rituximab+ciclofosfamida+adriamicina+vincristina+-prednisona; R-Clb: rituximab+clorambucilo; R-FC: rituximab+fludarabina+ciclofosfamida.

^a Recomendación del panel de expertos.

Tabla 3
Recomendaciones para el tratamiento de recaídas

Tipo de paciente	Régimen	Grado de recomendación
Independiente		
<i>TTP < 24 meses</i>		
R-FC previo	R-B → TPH ^a R-CHOP → TPH ^a R-FC → TPH ^a	2A
Otros tratamientos		
Condicionado	R-B R-Clb	2A

Recaída

Tras >24meses

Mismo tratamiento hasta corta respuesta

Tras <24 meses

Si Del 17p:

AloTPH
o
Inhibidor BCR

Tabla 2
Recomendaciones de tratamiento en el paciente refractario

Tipo de paciente	Régimen	Nivel de evidencia
<i>Independiente</i>		
R-FC previo	R-CHOP → AloTPH ^a R-B → AloTPH ^a	2A
No R-FC previo	R-FC → AloTPH ^a	1
<i>Con comorbilidades</i>		2
Clb previo	R-B ^a R-Clb	
No Clb previo	R-Clb ^a	

AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; R-B: rituximab+ bendamustina; R-CHOP: rituximab+ ciclofosfamida+ adriamicina+ vincristina+ prednisona; R-Clb: rituximab+ clorambucilo; R-FC: rituximab+ fludarabina+ ciclofosfamida.

^a Recomendación del panel de expertos.

Tabla 3
Recomendaciones para el tratamiento de recaídas

Tipo de paciente	Régimen	Grado de recomendación
Independiente		
<i>TTP < 24 meses</i>		
R-FC previo	R-B → TPH ^a R-CHOP → TPH ^a R-FC → TPH ^a	2A
Otros tratamientos		
Condicionado	R-B R-Clb	2A

Rituximab 375mg/m² IV día 1 ciclo 1 y 500mg/m² IV día 1 del resto de ciclos + clorambucilo 6mg/8h días 1-7 de cada ciclo de 28 días (máx 6 ciclos)



Rituximab 375mg/m² iv
dividida en dos tomas
Clorambucil 2mg v.o 3-3-3
Glucosalino 3,3%+0,3%
500ml/6h
Alopurinol 300mg v.o 0-1-0
Paracetamol 1g/8h iv
Metilprednisolona 40mg iv
1-0-0
Dexclorfeniramina 5mg

Profilaxis síndrome de lisis tumoral

Premedicación: 30-60 min previo a
rituximab
Profilaxis reacción infusional

Rituximab 375mg/m² IV día 1 ciclo 1 y 500mg/m² IV día 1 del resto de ciclos + clorambucilo 6mg/8h días 1-7 de cada ciclo de 28 días (máx 6 ciclos)



Rituximab 375mg/m² iv
dividida en dos tomas
Clorambucil 2mg v.o 3-3-3
Glucosalina 3,3%+0,3%
500ml/6h
Alopurinol 300mg v.o 0-1-0
Paracetamol 1g/8h iv
Metilprednisolona 40mg iv
1-0-0
Dexclorfeniramina 5mg iv

Profilaxis síndrome de lisis tumoral

Premedicación: 30-60 min previo a
rituximab
Profilaxis reacción infusional

Ciclo 1
ingresada

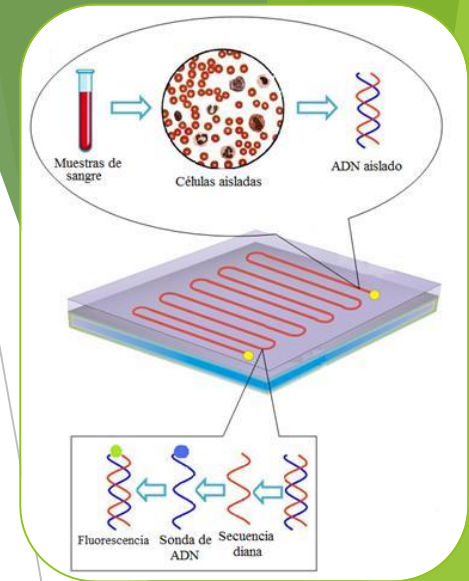
Alta

Ciclo 2:
insuficiencia
respiratoria
tras rituximab.
Stop rituximab

Ciclo 3-4
Clorambucilo
6mg/8h días 1-
5

Junio 2016

Resultado Estudio FISH:
Delección 17p en el 89,5% de los núcleos estudiados



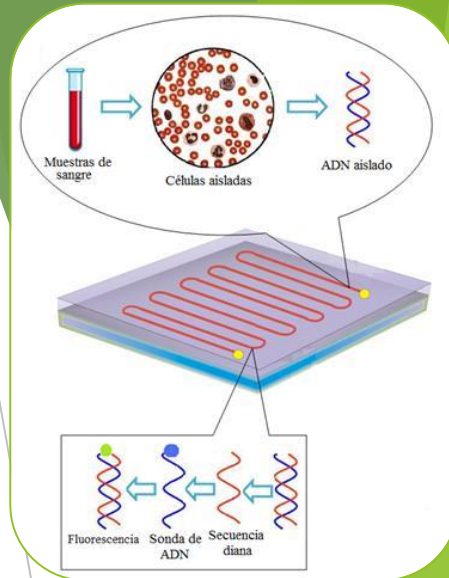
Junio 2016

Resultado Estudio FISH:
Delección 17p en el 89,5% de los núcleos estudiados

Si recaída

Si Del 17p:
AloTPH
o
Inhibidor señalización
BCR

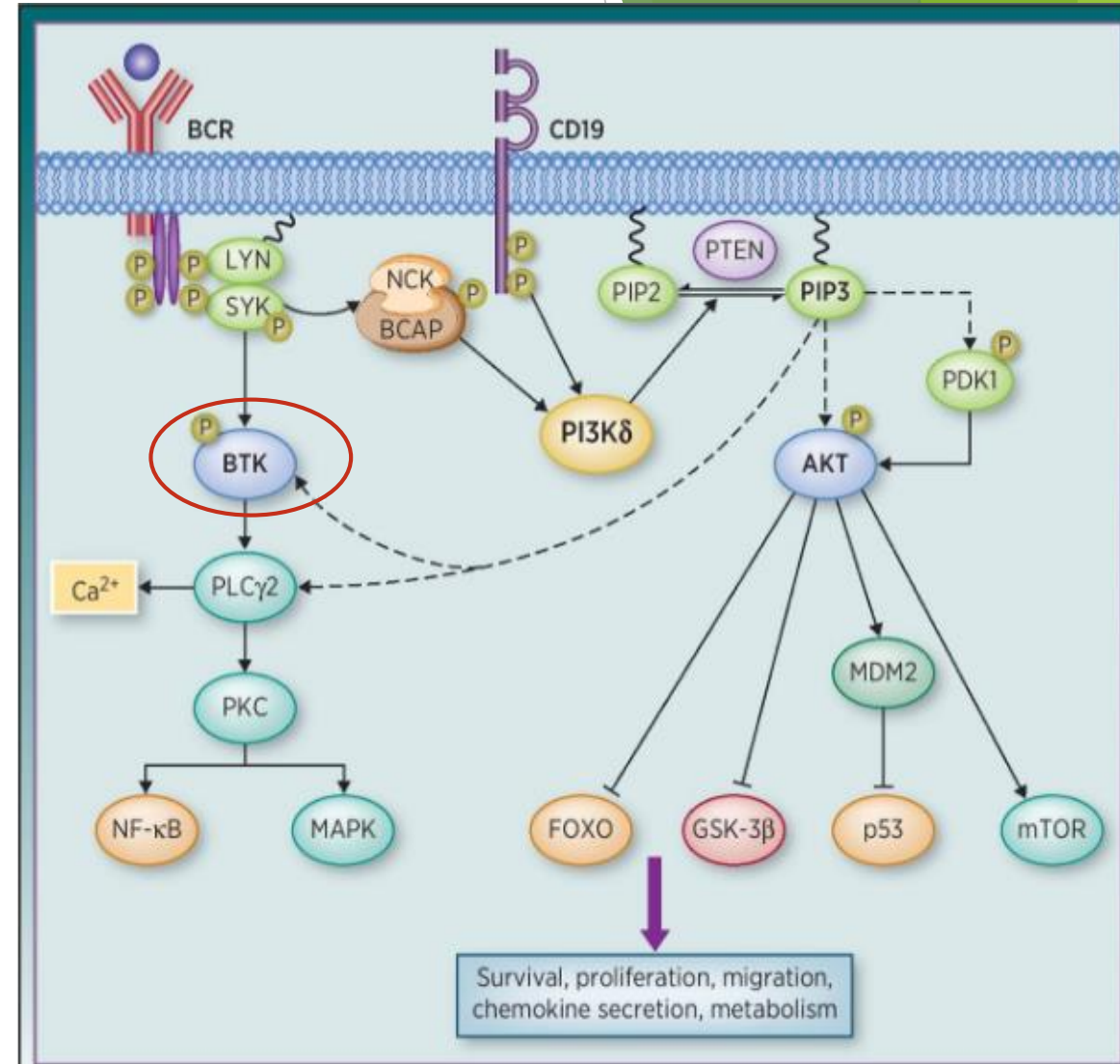
Iniciar Ibrutinib



Ibrutinib

- ❑ Inhibidor de BTK
- ❑ Indicado en:
 - LLC con mínimo un tratamiento previo
 - 1ª línea en LCC con del 17p o mutación TP53 si la inmunoterapia no se considera apropiada.
- ❑ Vía oral
- ❑ Metabolismo por CYP3A4 -> Elevado efecto de primer paso hepático

- ❑ Dosis habitual: 420mg/día (3 cápsulas)
- ❑ **Linfocitosis inicial**
- ❑ RAM:
 - ❑ Gastrointestinales (diarrea)
 - ❑ Neumonía
 - ❑ Trombopenia y neutropenia
 - ❑ Rash
- ❑ Precauciones:
 - ❑ $ClCr < 30 \text{ ml/min}$
 - ❑ Suspender 3 días previo IQ
 - ❑ Reactivación VHB
- ❑ Evitar:
 - ❑ Inductores e inhibidores fuertes de CYP3A4
 - ❑ Child-Pugh C



© 2015 American Association for Cancer Research

CEX Farmacia

¿cómo tomarlo?

Se aconseja tomar el fármaco por la noche para disminuir la diarrea.

Debe tragar los comprimidos enteros con un poco de agua, sin triturar ni masticar, con o sin comida, pero siempre de la misma forma y a la misma hora.

¿Qué efectos adversos tiene?

- Diarrea y / o náuseas
- Sangrados/hemorragias
- Erupción cutánea
- Infecciones (sobre todo respiratorias)
- fiebre
- dolor muscular, óseo o de articulaciones
- Fatiga

¿cuándo avisar al médico?

- Fiebre
- Coloración oscura orina/heces, vómitos color café
- Hematomas
- Mareo, confusión o desmayo.
- Palpitaciones o dolor en el pecho.
- Reacciones alérgicas.
- Tos nueva o empeoramiento de la tos.
- Falta de aliento o dificultad para respirar.

CEX Farmacia - Primera visita

¿cómo tomarlo?

Se aconseja tomar el fármaco por la noche para disminuir la diarrea.

Debe tragar los comprimidos enteros con un poco de agua, sin triturar ni masticar, con o sin comida, pero siempre de la misma forma y a la misma hora.

¿Qué efectos adversos tiene?

- Diarrea y / o náuseas
- Sangrados/hemorragias
- Erupción cutánea
- Infecciones (sobre todo respiratorias)
- fiebre
- dolor muscular, óseo o de articulaciones
- Fatiga

¿cuándo avisar al médico?

- Fiebre
- Coloración oscura orina/heces, vómitos color café
- Hematomas
- Mareo, confusión o desmayo.
- Palpitaciones o dolor en el pecho.
- Reacciones alérgicas.
- Tos nueva o empeoramiento de la tos.
- Falta de aliento o dificultad para respirar.

Tratamiento domiciliario

- Omeprazol 20 mg cap 1-0-0
- Hierro comp 1-0-0
- Alopurinol 300 mg comp 1-0-0
- **Enoxaparina 60 mg 1 inj /24 h**
- Prednisona 10 mg (pauta descendente)
- Formoterol + Budesonida (Symbicort) inh 1-0-1
- Tiotropi (Spiriva) inh 0-0-1
- Calcio Carbonato + Colecalciferol (Ideos) 1-0-0
- Risedronato (Actonel setmanal) 35 mg 1 comp/semana
- Lorazepam 1 mg comp 0-0-1
- Paracetamol + Tramadol si dolor .

**Monitorizar
Riesgo sangrado**

¿Presenta interacciones?

- Zumo pomelo
- Hierba de San Juan o hipérico
- Naranjas amargas

CEX Farmacia - Visitas sucesivas

Seguimiento semanal

***Leucemia linfocítica crónica

Inició ibrutinib 420 mg (= 3 cáps)/24 h el ****. Se lo toma por la noche **** con o sin alimentos.

No diarrea ***

No náuseas ***

No hematomas ***

No erupción ***

No astenia ***

No dolor muscular ***

Sin cambios en Tx domiciliario****

Disminución significativa de tamaño de ganglios inguinales y *****

Adherencia= *** %. Tiene *** cápsulas en casa.

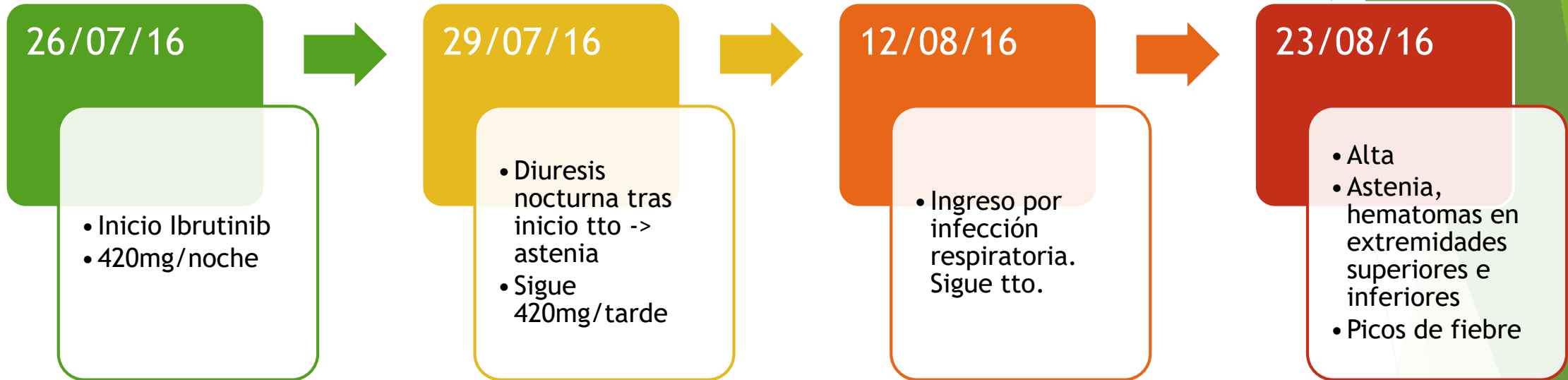
Continúa con la dosis de ibrutinib *** mg (=***cáps)/24 h

Dispensó 1 *** caja (90*** cáp) de Imbruvica 140 mg.

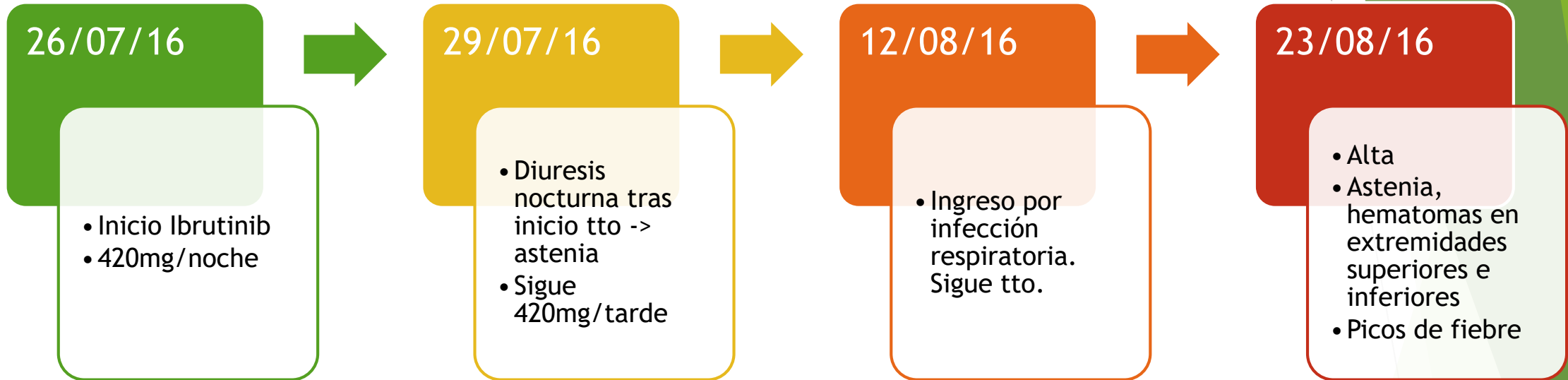
PV: *****.Le quedarán *** cápsulas.



Evolución



Evolución



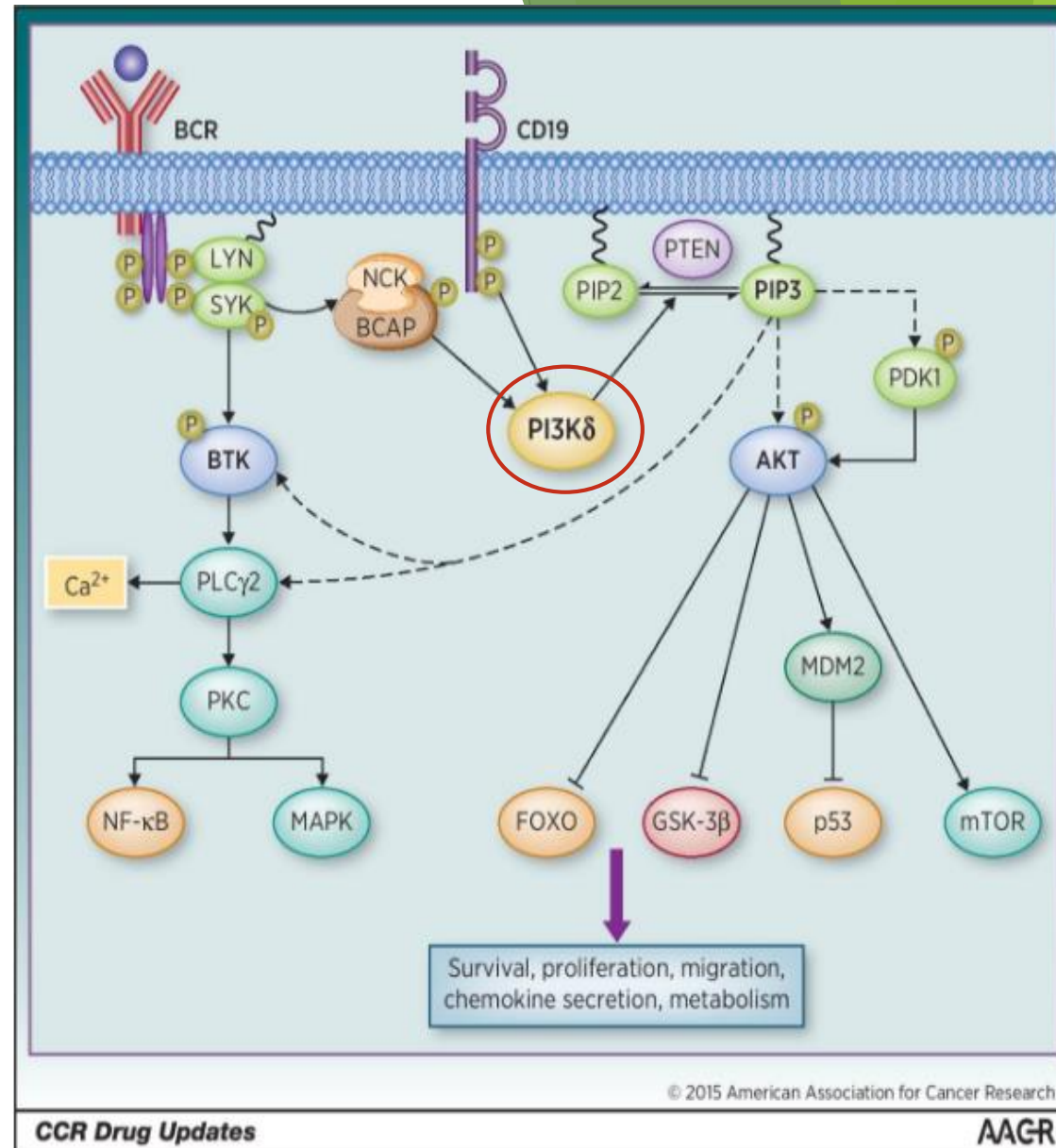
17/09/16

- Anemia
- Hipotensión persistente → ingreso en UCI
- Infección respiratoria (*Aspergillus fumigatus*)
Piperacilina-Tazobactam + voriconazol
- Mucositis grado 2
- Stop Ibrutinib
- Traslado a sociosanitario -> Tratamiento paliativo

Alternativas: Idelalisib

- ❑ Inhibidor de PIK3δ
- ❑ Indicado en combinación con rituximab:
 - LLC con mínimo un tratamiento previo
 - 1ª línea en LCC con del 17p o mutación TP53 -> STOP
- ❑ Vía oral
- ❑ Inhibidor de CYP3A4

- ❑ Dosis habitual: 150mg/12h
- ❑ **Linfocitosis inicial**
- ❑ RAM:
 - ❑ Diarrea
 - ❑ Trombopenia
 - ❑ Neutropenia
 - ❑ Elevación transaminasas
- ❑ Precauciones:
 - ❑ ClCr < 15ml/min
 - ❑ **Profilaxis Pneumocystis, CMV, VHB**
- ❑ Evitar:
 - ❑ Inductores e inhibidores fuertes de CYP3A4
 - ❑ Infección activa



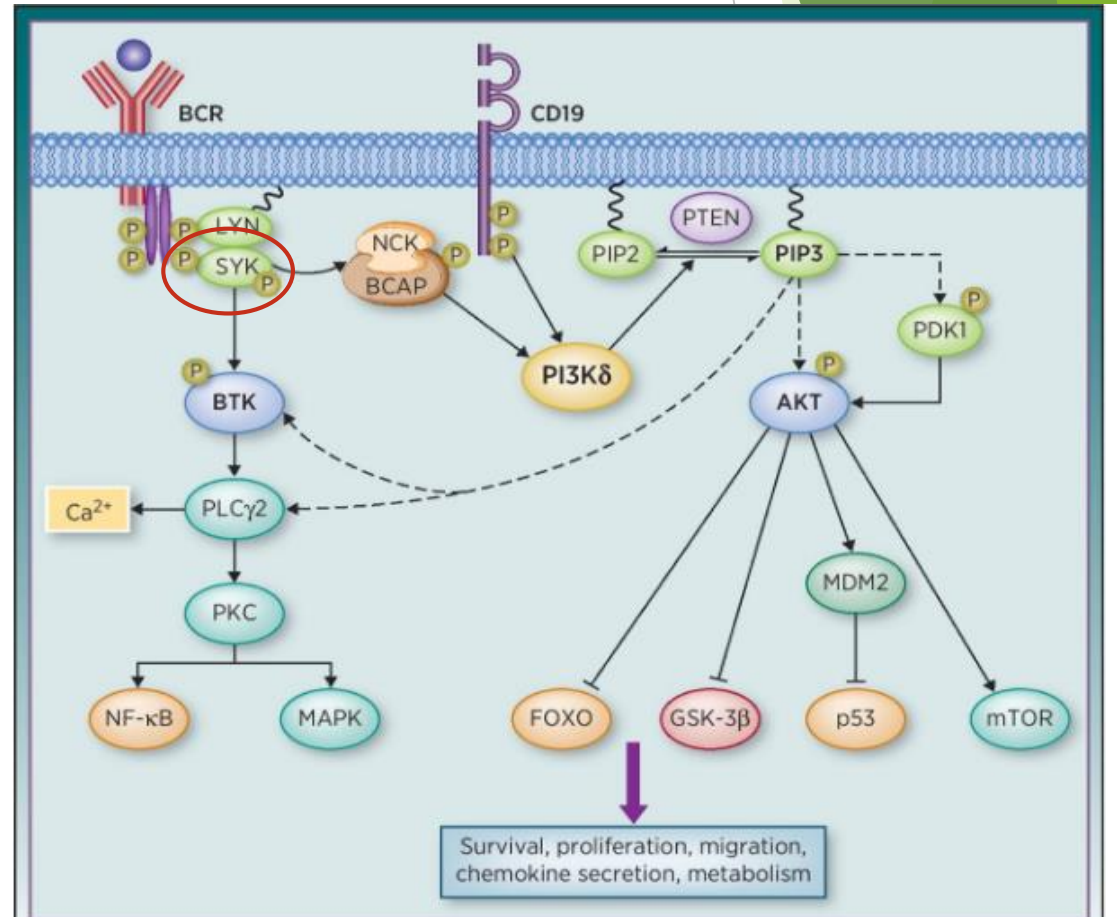
Futuros tratamientos

Venetoclax

- Inhibidor de antiapoptóticos
- Indicado en:
 - LCC con del 17p o mutación TP53 que no ha respondido a inhibidores de la vía del receptor BCR
- Aprobado por EMA en enero 2017
- Vía oral, cada 24h con alimentos
- RAM:
 - Síndrome lisis tumoral
 - Diarrea
 - Trombopenia
 - Neutropenia
 - Infecciones respiratorias
 - Hiperfosfatemia

En investigación

- Talidomida, Lenalidomida
- CART cells
- Checkpoints superficie LT
- Combinaciones



© 2015 American Association for Cancer Research

Take home messages

- ▶ Sólo tratar los casos de riesgo elevado
- ▶ Tener en cuenta el tipo de paciente
- ▶ Recaída posterior a los 24 meses → se puede repetir tratamiento previo
- ▶ Profilaxis síndrome de lisis tumoral y reacciones infusionales
- ▶ Hacer seguimiento estrecho tras el inicio de ibrutinib
- ▶ Otras líneas de investigación
- ▶ Sintomatología tras inicio de ibrutinib ¿RAM o progresión enfermedad?

Bibliografía

- ▶ David J. M Routledge et al. Recent advances in therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2016: Review pp. 1-17
- ▶ Infografía desarrollada por laboratorios Janssen, consultado 28/01/2017 en: http://www.janssen.com/sites/www_janssen_com_emea/files/cll_infographic_oncology_logo_2016_03_16.pdf
- ▶ Karen M. Fancher et al. Chronic Leukemias. ASHP for preparing BCOP 2015; 595-613
- ▶ PrimeView. Chronic Lymphocytic Leukaemia. doi: 10.1038/nrdp.2016.99
- ▶ Thomas J Kipps et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers* 2017; Vol 3: pp 1-21. doi: 10.1038/nrdp.2016.96 Published online 19 january 2017
- ▶ Damien Roos-Weil, et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia: Time to go past genomics? *Am J Haematol* Vol 91, no 5, May 2016: 518-28
- ▶ G. Dighiero et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Lancet* (2008);Vol 371, march 22, 1017-29
- ▶ Goede V et al. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging* 2011 Mar 1;28 (3):163-76
- ▶ ESMO guidelines of chronic lymphocytic leukaemia 2015. *Annals of Oncology* 26 (Suppl 5): v78-84, 2015. Updated 2016 *acceso el 29/01/2017 en:* <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>
- ▶ NCCC guidelines. Guías americanas de linfomas no hodgkin
- ▶ José A. García Marco et al. Guías de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)* 2013;141(4): 175.e1-175.e8