

# Factores pronósticos en la leucemia linfocítica crónica

## *Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia*

José Ángel Hernández

Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe Sección Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, España

Ana Eugenia Rodríguez, Licenciada en Farmacia, Hospital Clínico Universitario; Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, España

María Hernández Sánchez, Licenciada en Biotecnología, Hospital Clínico Universitario; Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, España

Cecilia Heras, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Sara Nistal, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Carolina Muñoz, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Magdalena Ruiz, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 9/6/2012 - Aprobación: 31/10/2013  
Primera edición, www.siicsalud.com: 9/12/2013

Enviar correspondencia a: José Ángel Hernández Rivas, Hospital Universitario Infanta Leonor, 28031, Madrid, España  
jahernandezr@salud.madrid.org



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

### Abstract

*Chronic lymphoid leukemia (CLL) is a hematological malignancy with an important clinical heterogeneity, due in part to genetic alterations presented by leukemic cells. Clinical staging systems introduced by Binet and Rai are widely used, but they do not predict the individual course in early stages. In recent years, the knowledge of biology of CLL has improved. Thus, in this setting, new biochemical prognostic factors, the use of fluorescence in situ hybridization (FISH), the immunoglobulin VH gene (IGVH) mutation status and the expression of CD38 and ZAP-70 have implied a great advance. FISH aberrations identify groups with favourable prognosis (del 13q and normal cytogenetics) vs dismal outcome (del 11q, del 17p). The study of somatic mutations of the IGVH gene shows a better prognosis in patients with mutated status, and a good correlation with ZAP-70 expression and poor cytogenetics is confirmed in most unmutated cases. However, the clinical significance of these tests reveals some controversies. In addition, the prognosis of CLL patients with some less common cytogenetic alterations remains to be defined. Recently, we have observed genes recurrently mutated in CLL and next-generation sequencing techniques have provided a better knowledge of the genetic complexity of CLL.*

**Key words:** CLL, prognosis, immunophenotype, FISH, mutation status

### Resumen

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una hemopatía maligna heterogénea, en parte por las características genéticas de sus células. Si bien los sistemas de Binet y Rai continúan siendo los índices más utilizados para establecer el pronóstico, no predicen el curso individual en estadios iniciales. En este sentido, los nuevos factores pronósticos bioquímicos, la generalización del uso de las técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), la determinación del estado mutacional del gen *VH* y la expresión de CD38 y ZAP-70, entre otros, han producido un gran avance en el estudio de los factores pronósticos. Las alteraciones citogenéticas estudiadas mediante FISH identifican grupos con pronóstico favorable (13q- y citogenética normal) y desfavorable (11q- y 17p-) y el estudio de las mutaciones somáticas de *VH* ponen de manifiesto que los pacientes con patrón no mutado presentan características clínico-citogenéticas y pronósticas desfavorables, con una buena correlación con la expresión de ZAP-70 y una mayor tendencia a citogenéticas de mal pronóstico. Aun así, la importancia clínica de estas alteraciones presenta algunas controversias y quedan por definir aspectos pronósticos de algunas alteraciones citogenéticas menos frecuentes. En los últimos años, el estudio de nuevos marcadores moleculares así como la secuenciación del genoma de la LLC y los avances en la bioinformática y robótica han producido una revolución en el estudio de esta enfermedad.

**Palabras clave:** leucemia linfocítica crónica, pronóstico, inmunofenotipo, FISH, mutaciones somáticas

### Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia hematológica heterogénea con un curso clínico muy variable.<sup>1,2</sup> Desde las primeras descripciones de la enfermedad, los investigadores han intentado establecer factores pronósticos para hacer una evaluación del riesgo de progresión de la afección y de la probabilidad de muerte. El objetivo de dichos factores se basa en intentar aplicar tratamientos tempranos que produzcan una prolongación de la supervivencia global y un aumento de la calidad de vida en los pacientes con formas más agresivas, y determinar qué casos no precisarán tratamiento a corto, medio y largo plazo. Históricamente, ha habido dos fases en el análisis de los factores pronósticos en la LLC. Hasta finales de los años 1980, la mayoría de ellos se basaban en la

presentación clínica, la morfología celular y el patrón de infiltración de la médula ósea. Posteriormente, el estudio molecular de nuevos factores basados en el inmunofenotipo, las alteraciones citogenéticas, el patrón mutacional del gen *VH*, entre otros, han aumentado nuestro conocimiento sobre esta enfermedad. Aun así, la mayoría de los factores pronósticos clásicos continúan vigentes en la práctica clínica habitual.

### Factores pronósticos en la LLC

#### *Características clínicas*

Hace más de 30 años, Rai y Binet establecieron dos sistemas de estadificación clínica mediante los cuales los pacientes podían clasificarse en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo según la presencia o ausencia de ciertas

características clínicas (linfadenopatía, organomegalias, anemia y trombocitopenia).<sup>3,4</sup> Los sistemas de Binet y Rai pueden definir diferentes estadios de la LLC: precoz (Rai 0, Binet A), intermedio (Rai I y II, Binet B) y avanzado (Rai III y IV, Binet C), con una supervivencia global (SG) de 10 a 12.7 y 1.5 a 4 años, respectivamente (Tabla 1). Aun así, tienen varias limitaciones: a) son incapaces de predecir qué pacientes pertenecientes a los estadios iniciales progresarán; b) no consideran la carga tumoral de la enfermedad; c) no tienen en cuenta el mecanismo de generación de las citopenias y d) no predicen la respuesta al tratamiento. En la actualidad, más del 80% de los casos son diagnosticados en estadios precoces (Binet A, Rai 0), debido a que el diagnóstico se realiza frecuentemente en el contexto de un análisis de rutina o por comorbilidades que no guardan relación con la LLC.

### Características morfológicas

La transformación prolinfocítica de la LLC conlleva un peor pronóstico, así como la morfología atípica de los linfocitos. Los pacientes con más del 30% de sombras nucleares en el recuento diferencial tienen más probabilidades de tener un patrón VH mutado y, por tanto, un mayor tiempo hasta recibir el primer tratamiento (TPT) y mejor SG.<sup>5</sup> El patrón de infiltración de la médula ósea puede ser nodular, intersticial, mixto (el más común) y difuso. Para algunos grupos, la presencia de un patrón difuso de infiltración de la médula ósea se asocia con un peor pronóstico.<sup>6</sup> Sin embargo, este hecho no ha sido confirmado de forma independiente por otros grupos.<sup>7</sup>

### Marcadores de proliferación o carga tumoral y angiogénesis

Un tiempo de duplicación linfocitaria (TDL) inferior a 6 meses o un aumento del recuento linfocitario > 50% en 2 meses se asocia con un peor pronóstico.<sup>8</sup> En cualquier caso, el TDL sólo debe recomendarse para iniciar tratamiento o para establecer el pronóstico en el caso de recuentos de linfocitos > 30 x 10<sup>9</sup>/l.

La elevación en suero de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH),  $\beta_2$  microglobulina (B2M), timidinaquinasa (TK) y CD23 soluble también indican una carga tumoral alta.<sup>9</sup> De estos, el aumento de la LDH, contrariamente a lo que se observa en otros trastornos linfoproliferativos, es de menor relevancia.

Los niveles altos de TK se correlacionan con mayor proliferación y predicen la progresión de la LLC. En los pacientes en estadio inicial, los niveles altos de TK se correlacionan con una mayor expresión de CD38, ZAP-70, o ambos, con la presencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y con un estado no mutado de VH. Dos limitaciones de su uso son la variación entre laboratorios y el hecho de que sus niveles pueden incrementarse en casos de infecciones virales. Sin embargo, se ha establecido plenamente su valor pronóstico en las fases precoces de las LLC.

Los niveles altos en el suero de B2M constituye uno de los factores pronósticos más importantes en algunas de las series publicadas. Además, sus niveles están correlacionados con la expresión de CD38 y ZAP-70. Recientemente, el grupo del *MD Anderson Cancer Center* ha propuesto un nomograma pronóstico que incluye la edad, el sexo, el recuento de linfocitos absolutos, el número de áreas linfoides implicadas y los niveles de B2M.<sup>10</sup> Además, este grupo también ha confirmado que niveles bajos de B2M se asocian de manera independiente con tasas mejores de obtención de respuesta completa (RC),

**Tabla 1.** Sistemas de estadificación clínica de Rai y Binet.

Sistema de estadificación clínica de Rai		
Estadio	Características clínicas	Supervivencia promedio (años)
0	Linfocitosis periférica y en médula ósea*	10
I	Linfocitosis y adenopatías	7
II	Linfocitosis con esplenomegalia o hepatomegalia con adenopatías o sin ellas	7
III	Linfocitosis con anemia** (hemoglobina < 11 g/dl) con adenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia, o sin ellas	1.5-4
IV	Linfocitosis con trombocitopenia** (plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /l) con anemia, adenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia, o sin ellas	1.5-4

\*Linfocitos > 5 x 10<sup>9</sup>/l en sangre periférica y > 30% de las células nucleadas en médula ósea.

\*\*Se excluyen las anemias o trombocitopenias inmunes.

Sistema de estadificación clínica de Binet		
Estadio	Características clínicas	Supervivencia promedio (años)
A	Linfocitosis periférica y en médula ósea* con < 3 áreas ganglionares afectadas**. Ausencia de anemia y trombocitopenia	12
B	Linfocitosis periférica y en médula ósea* con $\geq$ 3 áreas ganglionares afectadas**, con esplenomegalia o hepatomegalia, o sin ellas. Ausencia de anemia y trombocitopenia	7
C	Linfocitosis* con anemia*** (hemoglobina < 11 g/dl en varones y < 10 g/dl en mujeres) o trombocitopenia*** (plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /l), independientemente del número de áreas ganglionares afectadas y de la existencia de hepatomegalia y esplenomegalia	2-4

\*Linfocitos > 5 x 10<sup>9</sup>/l en sangre periférica y > 30% de las células nucleadas en médula ósea.

\*\*Cada área cervical, axilar e inguinal (unilateral o bilateral), la esplenomegalia y la hepatomegalia suponen un área ganglionar (5 áreas en total).

\*\*\*Se excluyen las anemias o trombocitopenias inmunes.

supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG en pacientes tratados con regímenes basados en fludarabina, con adición de rituximab o sin ésta. La B2M constituye actualmente uno de los factores pronósticos más importantes para la evaluación de los pacientes en fases avanzadas.

Los niveles altos o la duplicación del CD23 soluble también predicen un peor curso clínico, con progresión más rápida y disminución de la supervivencia. Finalmente, el aumento de la densidad microvascular y los niveles altos del factor de crecimiento del endotelio vascular también se asocian con mal pronóstico.<sup>11</sup>

### Diagnóstico por imagen

La aparición de adenopatías en la tomografía computarizada abdominal es un predictor de progresión en pacientes con LLC precoz, por lo que su inclusión en las pruebas iniciales de diagnóstico puede proporcionar información clínicamente relevante. Aun así, hay controversias sobre su valor como factor pronóstico y en la mayoría de las recomendaciones no se incluye su realización en la valoración inicial de un paciente con LLC.

### Inmunofenotipo

#### Expresión de CD38

La determinación de la expresión de CD38 es una herramienta útil para el análisis del pronóstico de los pacien-

tes con LLC ya que indica una enfermedad más grave.<sup>12</sup> Sin embargo, no hay consenso sobre el límite de positividad. Algunos autores sugieren que es del 7%, mientras otros se decantan por niveles > 30%. A lo largo del curso de la enfermedad pueden observarse diferentes niveles de expresión de CD38, lo cual disminuye su importancia pronóstica. Aun así, se asocia con una mayor incidencia de organomegalias, citogenéticas de mal pronóstico, altos niveles de B2M y peor SLP y SG.<sup>13</sup>

### Expresión de ZAP-70

Las células B de la LLC pueden expresar este marcador de un modo variable, pero su positividad es uno de los más factores pronósticos más potentes para predecir el curso de la enfermedad. La expresión de ZAP-70 puede realizarse por diversas técnicas moleculares, entre ellas citometría de flujo. Uno de los puntos débiles de esta técnica es la falta de reproducibilidad de los resultados. El grupo de Barcelona demostró que los pacientes con más de un 20% de positividad de ZAP-70 tenían un pronóstico peor en lo referente a la SLP y la SG.<sup>14</sup>

A diferencia de lo que sucede con CD38, la expresión de ZAP-70 parece ser un marcador mejor que el estado mutacional de VH en la predicción del TPT. La concordancia entre la expresión de ZAP-70 y el estado mutacional de VH es del 75% al 90%.<sup>15</sup> Cuando se combinan la positividad de expresión de ZAP-70 y CD38, el TPT es de 30 meses, mientras que es de 130 meses en los casos donde ambos marcadores son negativos. La expresión de CD49d constituye otro marcador asociado con mal pronóstico.

### Estado mutacional de VH

Uno de los parámetros genéticos más importantes para establecer el pronóstico de los pacientes con LLC es el estado mutacional del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGH*). Aproximadamente la mitad de los pacientes con LLC tiene un patrón mutado de dicho gen. En 1999, dos grupos independientes publicaron la importancia de este factor pronóstico como predictor de progresión de la enfermedad, con supervivencias de 8 años en los pacientes con LLC y patrón no mutado, en comparación con 24 años en aquellos que presentaban VH mutado.<sup>16,17</sup> Estos resultados se han reproducido por diversos grupos (Figura 1). Los pacientes no mutados tienen una mayor probabilidad de tener alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. Se ha observado también que, independientemente del estado mutacional, algunas regiones VH se asocian con características clínicas específicas y distintas incidencias geográficas. Así, el IGHV3-21 utilizado, que proporciona un peor pronóstico independientemente del estado mutado o no mutado, de forma característica es menos frecuente en los países europeos meridionales. A pesar de que las alteraciones citogenéticas son relativamente comunes durante el curso de la enfermedad, el estado mutacional de VH permanece constante en el tiempo. Una de las limitaciones de su uso es el alto coste de su determinación.

### Alteraciones citogenéticas determinadas mediante FISH

En el año 2000, el grupo alemán de Ülm publicó sus resultados de 325 pacientes con LLC y su relación con diversas anomalías citogenéticas.<sup>18</sup> Tras utilizar un panel con 8 sondas de FISH, se observó que el 82% de los pacientes presentaba anomalías cromosómicas, algunas de las cuales tenían relevancia pronóstica. En orden de frecuen-

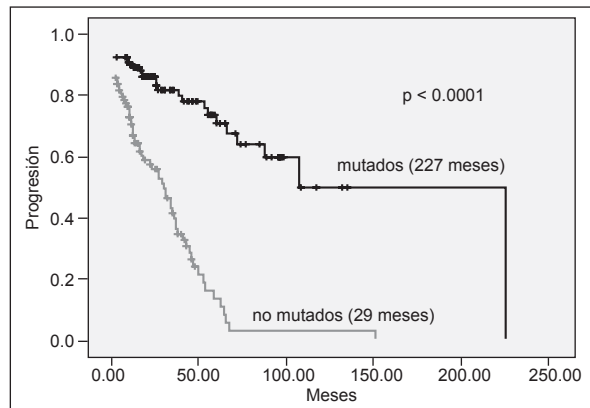


Figura 1. Tiempo transcurrido hasta recibir el primer tratamiento según el estado mutacional del gen IGHV en 226 pacientes con leucemia linfocítica crónica de la Universidad de Salamanca.

cia, la pérdida de 13q14 fue la alteración más frecuente (55%), seguida por la pérdida de 11q22-23 (18%), la trisomía del cromosoma 12 (16%), la pérdida de 17p13 (7%) y la pérdida de 6q21 (6%). Únicamente 57 pacientes (18%) no presentaban alteraciones al realizar el estudio de FISH, mientras que 67 y 26 sujetos tenían dos o más anomalías citogenéticas, respectivamente. La mediana de la supervivencia de los pacientes con del17p, del11q, +12, citogenética normal y del13q como únicas alteraciones, fue 32, 79, 114, 111 y 133 meses, en orden respectivo.

Además, se observó que los enfermos con del17p tenían el TPT más corto (9 meses), mientras que en los pacientes con del13q fue de 92 meses. En el análisis de regresión de Cox del tiempo de SG, los pacientes con del17p presentaron un riesgo ocho veces mayor que el resto. Al considerar los casos con del11q, dicho riesgo era algo inferior a 3. Estos resultados han sido reproducidos por diversos grupos (Tabla 2; Figura 2).

Cabe reseñar que algunas alteraciones citogenéticas están relacionadas con características propias. Así, los pacientes con del11q suelen ser más jóvenes y tienden a tener adenopatías más voluminosas, mientras los enfermos con del17p son resistentes a los tratamientos estándares, incluida la fludarabina.

Aunque habitualmente se ha considerado que los pacientes con del13q tienen un mejor pronóstico, aquellos con un número alto de pérdidas o en los que el tamaño de la deleción es mayor tienen un peor pronóstico en términos del TPT y la SG, como se ha demostrado recientemente (Figura 3).<sup>19</sup>

La translocación 14q32/IGH está presente en el 5% al 7% de los casos con LLC. Los pacientes con reordenamientos de IGH pueden clasificarse en el grupo de pronóstico intermedio, al igual que los que presentan del6q.<sup>20</sup>

Como ya se ha referido, en el transcurso del curso de la LLC puede observarse evolución clonal con adquisición de nuevas anomalías citogenéticas.<sup>21</sup> Estas aberraciones citogenéticas se producen en el 20% al 45% de los pacientes y suelen asociarse con patrón no mutado de VH, con expresión de ZAP-70, o con ambos.

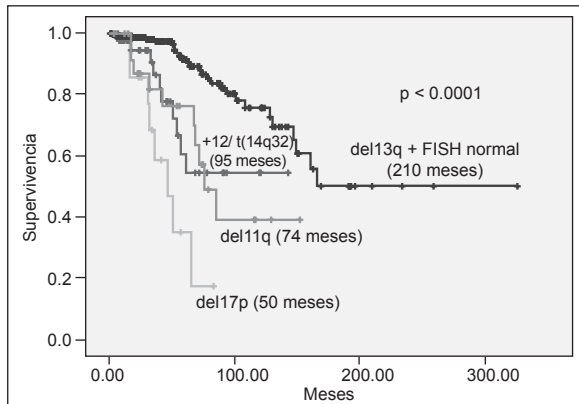
### MicroRNAs

Los microRNAs desempeñan un papel en la patogénesis y el pronóstico de la LLC.<sup>22</sup> Recientemente se ha demostrado que la expresión de miR-29 y miR-223 está correlacionada con mal pronóstico. Estos dos miRNAs,

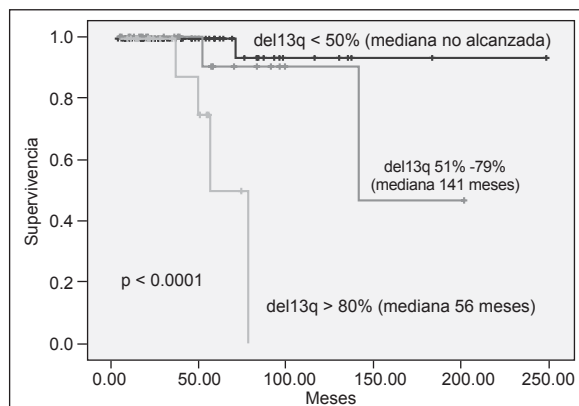
**Tabla 2.** Análisis de regresión de Cox de la supervivencia global de la serie de pacientes con leucemia linfocítica crónica de la Universidad de Salamanca.

Variable	Tasa de riesgo de mortalidad (IC del 95%)
Delección de17p	7.03 (3.23-15.3)
Usado VH1-69	2.60 (1.04-6.44)
Delección de11q	2.52 (1.29-4.90)
Cariotipo normal	0.47 (0.23-0.97)
Delección de13q como única alteración	0.34 (0.18-0.64)
Patrón IgVH mutado	0.43 (0.20-0.91)

IC: intervalo de confianza.



**Figura 2.** Supervivencia global según las alteraciones citogenéticas determinadas por FISH en 350 pacientes con leucemia linfocítica crónica de la Universidad de Salamanca.



**Figura 3.** Supervivencia global según el número de pérdidas en 13q en 109 pacientes con leucemia linfocítica crónica de la Universidad de Salamanca.

ZAP-70 y la lipoproteinlipasa (LPL) son las cuatro variables incluidas en un índice pronóstico, de tal manera que en los pacientes con puntuación 0, la SLP era de 312 meses, mientras que únicamente era de 12 meses en el grupo de mal pronóstico. Los niveles de expresión de miR-21 y miR-181b se han asociado como factores pronósticos, al igual que miR-15a y miR-16, que se hallan relacionados con patrones mutados de VH y del13q. Por lo tanto, parece probable que la investigación de los miRNA puede convertirse en influyente en la determinación del pronóstico de la LLC.

### LPL y expresión del gen ADAM29

Recientemente, varios estudios han demostrado la importancia de la expresión de la LPL. De hecho, en algunos trabajos, la expresión LPL/ADAM29 se ha descrito como un factor pronóstico de más relevancia que ZAP-70, especialmente en los pacientes con estadios avanzados de la LLC.<sup>23</sup>

### Perfiles de expresión génica

Los trabajos de Klein y Rosenwald demostraron, en pacientes con LLC, la asociación entre la expresión de diversos genes y el patrón mutacional de VH, así como la existencia de un fenotipo homogéneo relacionado con las células B de memoria.<sup>24,25</sup> Posteriormente, se observó la existencia de una firma molecular común en los pacientes con LLC, lo que contribuyó a la identificación de marcadores de progresión, diferentes en los casos mutados y no mutados. Además, se encuentran genes que significativamente se expresan más en las correspondientes regiones cromosómicas aberrantes, lo que indica la existencia de un efecto genético de dosis, que puede tener un papel patogénico en la LLC. Recientemente, nuestro grupo ha identificado y caracterizado mediante esta tecnología una nueva alteración cromosómica recurrente en 20q.<sup>26</sup> Otras líneas de investigación, como las relacionadas con la metilación del ADN, están proporcionando nueva información sobre esta enfermedad y podrían tener un papel pronóstico.<sup>27</sup>

### Respuesta al tratamiento y pronóstico

La calidad, la profundidad y la duración de la respuesta en el tratamiento de la LLC son de gran importancia pronóstica. La obtención de una RC o de una respuesta parcial nodular predice una mejor SG y SLP. Además, algunos esquemas de tratamiento, principalmente los basados en la inmunoterapia (por ejemplo la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab [FCR]) han mejorado el pronóstico. Asimismo, se ha demostrado que en los enfermos en los cuales se alcanza enfermedad mínima residual negativa el curso clínico es mejor.

### Comorbilidades y pronóstico

El estado general, la condición física y las comorbilidades son características importantes a tener en cuenta antes del inicio del tratamiento, ya que tienen una gran influencia en el pronóstico de los pacientes con LLC.<sup>28</sup> En este contexto, los pacientes con LLC se dividen en tres grupos: a) buen estado general, en los cuales puede administrarse un tratamiento estándar, como FCR, con el objetivo de lograr una respuesta mejor; b) regular estado general, que deberían recibir tratamientos modificados con el fin de controlar la enfermedad; c) mal estado general, tributarios de cuidados paliativos.

### Otros factores pronósticos

#### Bcl2 y otros marcadores inmunofenotípicos

Los pacientes que expresan CD71 y Bcl2 tienen pero SLP y SG. Recientemente, se ha puesto de manifiesto la independencia de Bcl2 como factor pronóstico en una población de pacientes con LLC ZAP-70 negativa.<sup>29</sup> Otros marcadores inmunofenotípicos, como el CD20 soluble, se han investigado como posibles factores pronóstico. Los pacientes con expresión de CD26 muestran un menor TPT y esta positividad está correlacionada con la expresión de ZAP-70 o el estado mutacional de VH. Además, los niveles altos de CD44 soluble predicen el riesgo de progresión en pacientes con LLC precoz.

#### Células endoteliales circulantes

Como ocurre en otros tumores malignos, en los pacientes con LLC el aumento de células endoteliales se correlaciona con un curso clínico más grave. En estos enfermos, el perfil de expresión génica demuestra una mayor proliferación y supervivencia celular, disminución de la adhesión celular a la matriz extracelular y aumento de la función proangiogénica. La presencia de las células



endoteliales circulantes pueden considerarse un marcador biológico para la selección de nuevos tratamientos antiangiogénicos.

### Expresión de CLLU1

Los niveles elevados de CLLU1 se asocian con SG más cortas en los pacientes menores de 70 años. El análisis de la expresión de CLLU1 añade información pronóstica de la predicción del riesgo en los pacientes con LLC, con excepción de aquellos que tienen un patrón de VH no mutado.

### Interleuquina (IL) 6, IL-8 e IL-10

En los pacientes con LLC avanzada, la IL-6, la IL-8 y la IL-10 son predictores de SG más breve. En la actualidad se halla en investigación el papel de varios inhibidores de IL en el tratamiento de la LLC.

### Metaloproteinasa 9

La metaloproteinasa 9 (MMP9) participa en la migración y la invasión tisular en la patogenia de la LLC. La combinación del complejo macromolecular de la superficie celular formado por CD38, CD49d, CD44 y MMP9 se asocia con un pronóstico sombrío y, recientemente, se ha invocado como objetivo terapéutico.<sup>30</sup>

### Expresión de PEG10

La sobreexpresión del gen *PEG10* se observa en los pacientes con LLC de alto riesgo y se ha propuesto como un nuevo marcador pronóstico en la LLC.<sup>31</sup>

### Actividad de la telomerasa y longitud de los telómeros

En la LLC, el acortamiento de los telómeros y una actividad alta de la telomerasa se asocian con mal pronóstico.<sup>32</sup> En la actualidad se hallan en estudio diversos inhibidores de la telomerasa como nuevas terapias selectivas en la LLC.

### Complejo FAIM3/TOSO

Se ha demostrado que la sobreexpresión del gen *TOSO* o el complejo FAIM3/TOSO está relacionada con estadios clínicos avanzados, patrón VH no mutado y un menor TPT.<sup>33</sup> Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre la expresión de *TOSO* y ZAP-70 o CD38.

### Factor de necrosis tumoral-alfa

El grupo del Dr. Anderson comunicó hace unos años que los pacientes con LLC en fases avanzadas, con B2M alta y recuentos de hemoglobina y plaquetas bajos presentaban niveles elevados del factor de necrosis tumoral-alfa.

### SF3B1

Recientemente se ha demostrado que las mutaciones del gen *SF3B1* se producen principalmente en pacientes con LLC y del11q.<sup>34</sup>

### Conclusiones

En la LLC se ha estudiado una amplia variedad de factores pronósticos, pero aun hoy permanecen vigentes los sistemas de Binet y Rai, así como el tiempo de duplicación linfocitaria o los niveles de B2M. Las alteraciones citogenéticas determinadas mediante FISH y la expresión de ZAP-70 se utilizan en la clínica habitual. El análisis de nuevos factores pronósticos moleculares puede aportar, en un futuro próximo, información adicional. Además, se deben considerar las características físicas, las comorbilidades y la evaluación de la respuesta al tratamiento, por ser elementos críticos.

Recientemente, la secuenciación del genoma de la LLC, así como los avances en la bioinformática y la robótica han producido una revolución en el estudio de la LLC.<sup>5,36</sup> Aun así, se precisa de más investigación para su generalización en la clínica de las neoplasias hematológicas en general y de la LLC en particular.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013  
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

### Autoevaluación del artículo

La leucemia linfocítica crónica es una neoplasia hematológica heterogénea con un curso clínico muy variable. Desde las primeras descripciones de la enfermedad, los investigadores han intentado establecer factores pronósticos para hacer una evaluación del riesgo de progresión de la afección y de la probabilidad de muerte.

¿Cuál de estos parámetros se considera un biomarcador de alta carga tumoral en pacientes con leucemia linfocítica crónica?

A, La timidinaquinasa; B, El urato monosódico; C, La transcortina; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128836](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128836)

#### Cómo citar este artículo

Hernández JA, Rodríguez AE, Hernández Sánchez M, Heras C, Nistal S, Muñoz C, Ruiz M. Factores pronósticos en la leucemia linfocítica crónica. *Salud i Ciencia* 20(3):274-9, Nov 2013.

#### How to cite this article

Hernández JA, Rodríguez AE, Hernández Sánchez M, Heras C, Nistal S, Muñoz C, Ruiz M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Salud i Ciencia* 20(3):274-9, Nov 2013.

### Bibliografía

- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 352:804-815, 2005.
- Hernández JA, González M, Hernández JM. Chronic lymphoid leukemia. *Med Clin (Barc)* 135:172-178, 2010.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, y col. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48:198-206, 1981.

- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, y col. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219-234, 1975.
- Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, y col. Using smudge cells on routine blood smears to predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a universally available prognostic test. *Mayo Clin Proc* 82:449-453, 2007.
- Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, y col. Bone marrow histologic pattern--the best

- single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* 64:642-648, 1984.
- Geisler CH, Hou-Jensen K, Jensen OM, y col. The bone-marrow infiltration pattern in B-cell chronic lymphocytic leukemia is not an important prognostic factor. Danish CLL Study Group. *Eur J Haematol* 57:292-300, 1996.
- Viñolas N, Reverter JC, Urbano-Ispizua A, y col. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic

leukemia: an update of its prognostic significance. *Blood Cells* 12:457-470, 1997.

9. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, y col. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma* 22:439-447, 1996.

10. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, y col. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 109:4679-4685, 2007.

11. Ferrajoli A, Manshoury T, Estrov Z, y col. High levels of vascular endothelial growth factor receptor-2 correlate with shortened survival in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 7:795-799, 2001.

12. Ghia P, Guida G, Stella S, y col. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood* 101:1262-1269, 2003.

13. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, y col. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 99:1023-1029, 2002.

14. Crespo M, Bosch F, Villamor N, y col. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 348:1764-1775, 2003.

15. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, y col. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 351:893-901, 2004.

16. Damle RN, Wasil T, Fais F, y col. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94:1840-1847, 1999.

17. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, y col. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*

94:1848-1854, 1999.

18. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, y col. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1910-1916, 2000.

19. Hernández JA, Rodríguez AE, González M, y col. A high number of losses in 13q14 chromosome is associated with a worse outcome and biological differences in patients with B chronic lymphoid leukemia. *Haematologica* 94:364-371, 2009.

20. Cavazzini F, Hernandez JA, Gozzetti A, y col. Chromosome 14q32 translocations involving the immunoglobulin heavy chain locus in chronic lymphocytic leukemia identify a disease subset with poor prognosis. *Br J Haematol* 142:529-537, 2008.

21. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, y col. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* 92:1242-1245, 2007.

22. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, y col. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 353:1793-1801, 2005.

23. Oppezio P, Vasconcelos Y, Settegrana C, y col. The LPL/ADAM29 expression ratio is a novel prognosis indicator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 106:650-657, 2005.

24. Klein U, Tu Y, Stolitovitzky GA, y col. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med* 194:1625-1638, 2001.

25. Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, y col. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 194:1639-1647, 2001.

26. Rodríguez AE, Robledo C, García JL, y col. Identification of a novel recurrent gain on 20q13 in chronic lymphocytic leukemia by array CGH and gene expression profiling. *Ann Oncol* (epub ahead jan 2012).

27. Prieto-Sanchez RM, Hernandez JA, Garcia JL, y col. Overexpression of the VAV proto-oncogene product is associated with b-cell chronic lymphocytic leukaemia displaying loss on 13q. *Br J Haematol* 133:642-645, 2006.

28. Zenz T, Fröling S, Mertens D, y col. Moving from prognostic to predictive factors in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 23:71-84, 2010.

29. Del Poeta G, Del Principe MI, Maurillo L, y col. Spontaneous apoptosis and proliferation detected by BCL-2 and CD71 proteins are important progression indicators within ZAP-70 negative chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 51:95-106, 2010.

30. Buggins AG, Levi A, Gohil S, y col. Evidence for a macromolecular complex in poor prognosis CLL that contains CD38, CD49d, CD44 and MMP-9. *Br J Haematol* 154:216-222, 2011.

31. Kainz B, Shehata M, Bilban M, y col. Overexpression of the paternally expressed gene 10 (PEG10) from the imprinted locus on chromosome 7q21 in high-risk B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer* 121:1984-1993, 2007.

32. Sellmann L, de Beer D, Bartels M, y col. Telomeres and prognosis in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Int J Hematol* 93:74-82, 2011.

33. Hancer VS, Diz-Kucukkaya R, Aktan M. Overexpression of Fc mu receptor (FCMR, TOSO) gene in chronic lymphocytic leukemia patients. *Med Oncol* 29:1068-1072, 2012.

34. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, y col. SF3B1 and other novel genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 365:2497-2506, 2011.

35. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, y col. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Nature* 475:101-105, 2011.

36. Quesada V, Conde L, Villamor N, y col. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* 44:47-52, 2011.

### Curriculum Vitae abreviado del autor



**José Ángel Hernández.** Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, 2012-2013. Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca, 2008. Premio Extraordinario de Doctorado. Master en Dirección y Gestión Sanitaria (2ª Promoción), 2005. Autor o coautor de 76 publicaciones, incluyendo 39 en revistas extranjeras y 6 capítulos de libros. Autor o coautor de 198 comunicaciones en Congresos, incluyendo 50 internacionales. Investigador principal de 20 ensayos clínicos de diversos ensayos clínicos internacionales y nacionales sobre diversas neoplasias hematológicas.