

Actualidades terapéuticas en la leucemia linfoide crónica

Therapeutic news in chronic lymphoid leukemia

Yusleidy Concepción Fernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Yamilé Quintero Sierra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Adrián Romero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoide crónica es una neoplasia linfoproliferativa crónica caracterizada por el aumento de una población clonal linfoide disfuncional con inmunofenotipo B (> 95 %) y excepcionalmente T (< 5 %) que afecta sobre todo a personas mayores de 55 años de edad y se incrementa su frecuencia hacia la séptima década de vida.

Objetivo: Analizar las principales modalidades terapéuticas para el manejo de la leucemia linfoide crónica.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 5 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: La leucemia linfoide crónica se consideró durante décadas una enfermedad del paciente añoso, en general de curso indolente, con una evolución impredecible e incurable. El tratamiento de esta enfermedad en los últimos 30 años ha sufrido cambios muy significativos que han repercutido favorablemente en el incremento de la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes que la padecen.

Conclusión: Se debe mantener un adecuado seguimiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, pues esto permitirá disminuir en lo posible las complicaciones, la progresión y un aumento de la supervivencia global.

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica; supervivencia global; supervivencia libre de enfermedad; tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Chronic lymphoid leukemia is a chronic lymphoproliferative neoplasm characterized by the increase of a dysfunctional lymphoid clonal population with immunophenotype B (> 95%) and exceptionally T (<5%), it mainly affects people over 55 years of age, increasing towards the seventh decade of life.

Objective: To analyze the main therapeutic modalities for the management of chronic lymphoid leukemia.

Methods: A literature review was carried out, in English and Spanish, through the PubMed website and the academic search engine Google for articles published in the last 5 years. An analysis and summary of the revised bibliography was made.

Analysis and synthesis of the information: Chronic lymphoid leukemia was considered for decades a disease of the elderly patient, generally of an indolent course, unpredictable and incurable evolution. The treatment of this disease has undergone in the last 30 years very significant changes that have had a favorable impact on the increase in the overall and disease-free survival of patients who suffer from it.

Conclusion: Adequate follow-up of patients with chronic lymphoid leukemia must be maintained, as this will make it possible to reduce complications, progression and increase overall survival as much as possible.

Keywords: chronic lymphoid leukemia; overall survival; free life survival; treatment.

Recibido: 16/10/2020

Aceptado: 05/01/2021

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia linfoproliferativa crónica caracterizada por el aumento de una población clonal linfocítica disfuncional con inmunofenotipo B (> 95 %) y excepcionalmente T (< 5 %),⁽¹⁾ compuesta principalmente por linfocitos B maduros, pequeños, redondos y ligeramente irregulares que se visualizan en sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, asociados con prolinfocitos y parainmunoblastos que forman centros de proliferación en los tejidos infiltrados.⁽¹⁾

La leucemia linfocítica crónica representa entre 20-30 % de todas las leucemias en los países occidentales con una incidencia anual de aproximadamente, 2 a 3 nuevos casos por 100 000 habitantes, pero es rara en los países asiáticos y africanos (2,5 % del total de las leucemias),⁽²⁾ afecta principalmente a personas mayores de 55 años de edad y se incrementa su frecuencia hacia la séptima década de vida.⁽¹⁾ Rara vez se diagnostica por debajo de los 30 años; con una media en el momento del diagnóstico entre 60 y 75 años, es más frecuente en el hombre con una relación hombre-mujer de 1,5 - 2,0:1.⁽²⁾

La fisiopatología de la LLC es de carácter multifactorial, donde se involucran factores ambientales y factores de riesgo de padecerla; entre los que se encuentran el antecedente de inmunodeficiencias, de exposición a tóxicos, la edad avanzada, alteraciones cromosómicas específicas y el antecedente familiar de cáncer y neoplasias hematológicas.⁽³⁾ En relación con los factores hereditarios es frecuente encontrar varios casos de esta enfermedad en una sola familia. Debido a esto, los familiares de primera línea de un enfermo con LLC tienen 3 veces más riesgo de presentarla.^(3,4)

Los pacientes con LLC pueden presentar una clínica muy amplia al momento del diagnóstico, sin embargo, 70 % de ellos son diagnosticados de forma incidental durante un recuento hematológico de rutina.⁽³⁾ Es una enfermedad heterogénea cuya evolución clínico-hematológica puede variar ampliamente de un paciente a otro, por este motivo se han planteado diferentes factores para predecir el curso de la enfermedad y poder seleccionar la conducta más adecuada en cada caso.^(5,6)

En general, los factores pronósticos pueden correlacionarse al menos con cuatro elementos fundamentales: las características del enfermo con la clínica del mismo, las características de la masa neoplásica y su malignidad dada por los marcadores presentes en el inmunofenotipo, las alteraciones citogenéticas y moleculares presentes y la respuesta terapéutica.^(7,8)

El objetivo de este trabajo es analizar las principales modalidades terapéuticas para el manejo de la leucemia linfocítica crónica.

Métodos

Se efectuó una revisión de la literatura a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google Académico de artículos publicados en los últimos 5 años. Se emplearon como palabras clave: Leucemia linfocítica crónica, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad. El 75 % de los trabajos seleccionados fueron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2016-2020 en los idiomas inglés y español. El 69 % de la bibliografía correspondió a 4 años anteriores. Se realizó un análisis y resumen de la bibliografía y se tomaron los aspectos más significativos referidos al tema.

Análisis y síntesis de la información

Diagnóstico

El diagnóstico requiere de la presencia de linfocitosis en sangre periférica $> 5 \times 10^9/L$ mantenida por más de 3 meses, por linfocitos pequeños bien diferenciados e infiltración de la médula ósea por más del 30 % de células linfocíticas bien diferenciadas, la existencia de un componente prolinfocítico menor del 55 % en sangre periférica, la expresión inmunofenotípica de CD5, CD19, CD20, CD21, CD 23 y CD24 positivos con una débil expresión de Igs de superficie. Kappa o Lambda, y débil o ausente expresión de CD 79b, CD 22 y FCM 7.^(1,9)

Para la estadificación de la enfermedad existen dos sistemas de estadios. El de *Rai*, más utilizado en Norteamérica, consta de 5 estadios, pero recientemente ha sido simplificado en tres grupos con diferencias pronósticas significativas y con utilidad para la decisión terapéutica y el de *Binet* que se utiliza en Europa que consta de tres estadios.^(3,10,11,12) En relación a la correcta estadificación de los pacientes y la existencia y evaluación de los factores pronósticos de los mismos es que se dirige el tratamiento en la enfermedad.^(10,13)

El tratamiento de esta enfermedad ha sufrido en los últimos 30 años cambios muy significativos que han repercutido favorablemente en el incremento de la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes que la padecen.

Modalidades terapéuticas

La leucemia linfocítica crónica se consideró durante décadas una enfermedad del paciente añoso, en general de curso indolente, evolución impredecible, incurable y con pocas alternativas de tratamiento. Paulatinamente se transformó en una enfermedad con mayores logros y desafíos terapéuticos, fundamentalmente en los pacientes más jóvenes.⁽⁴⁾

El tratamiento de la leucemia linfocítica crónica ha sufrido en los últimos 30 años cambios significativos que han repercutido favorablemente en la obtención de respuestas globales (RG), parciales (RP) y completas (RC) e incluso moleculares hasta entonces inalcanzables y se ha logrado un aumento de la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). A pesar de estos avances es importante resaltar, que el inicio prematuro del tratamiento no mejora la supervivencia de los pacientes y sí un aumento de la toxicidad secundaria a los medicamentos.⁽¹⁾

Se debe iniciar el tratamiento en los pacientes que presenten una enfermedad activa tanto al diagnóstico como en las recaídas. Existen criterios muy definidos por los grupos de trabajo de la leucemia linfocítica crónica como son los siguientes:^(1,14)

- Insuficiencia medular progresiva, definida por la presencia o empeoramiento de anemia o trombocitopenia. Generalmente se utilizan valores de Hb < 10 g/dL o de plaquetas < $100 \times 10^9/L$, aunque en ocasiones pacientes con plaquetas < $100 \times 10^9/L$ pueden permanecer estables durante un largo periodo de tiempo, sin necesidad de tratamiento.

- Esplenomegalia masiva (> 6 cm por debajo del reborde costal) progresiva o sintomática.

- Adenopatías de gran tamaño (> 10 cm) o de crecimiento progresivo o sintomático.

Tiempo de duplicación linfocitario \leq seis meses o incremento > 50% de la linfocitosis en dos meses (únicamente aplicable con linfocitosis > $30 \times 10^9/L$). Se deben excluir otros factores que puedan explicar aumento en la cifra de linfocitos (infecciones, uso de esteroides, etc.).

- Anemia y/o trombocitopenias autoinmunes que no responden al tratamiento con corticoides.

- Afectación sintomática o funcional de otros órganos o tejidos: piel, riñón, pulmón.

- Pérdida de peso (> 10 % en seis meses), astenia, (ECOG ≥ 2), fiebre > 38 °C (sin infección durante > 2 semanas) o sudoración nocturna (> 1 mes).

No constituyen criterios para iniciar tratamiento la hipogammaglobulinemia, la existencia de una paraproteína monoclonal, la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo o la leucocitosis por sí sola.

Una vez que se decide iniciar el tratamiento, se consideran una serie de recomendaciones que están basadas en la evidencia científica disponible, así como en la opinión consensuada de los miembros del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica. Si el paciente es candidato a tratamiento, siempre que sea posible se incluirá en ensayo clínico.

Las recomendaciones de tratamiento se basan en la presencia o no de factores pronósticos adversos tales como: del (17p), mutación de TP53, del (11q) y estado mutacional de la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas

(IGHV), así como del estado funcional del paciente, presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes.⁽¹⁵⁾ Por todo ello, es imprescindible disponer de toda esta información antes de establecer cualquier indicación terapéutica.⁽¹⁶⁾

Los pacientes con *del(17p)* y/o mutación de *TP53* no deben recibir inmunquimioterapia y por orden de preferencia y con evidencia científica se debe utilizar en primer lugar el ibrutinib que según los resultados de algunos estudios se describen tasas de RG del 97 %, supervivencia libre de progresión (SLP) del 82 % y supervivencia global del 80 %.⁽¹⁶⁾

Si existe contraindicación para el uso del ibrutinib por la existencia de comorbilidades o medicación concomitante que no permita su utilización, se recomienda en primer lugar el venetoclax aunque no hay estudios publicados en primera línea en pacientes con *del(17p)*, la recomendación se basa en los estudios de venetoclax en pacientes en recaída o refractarios (R/R).^(17,18)

En el caso de que el paciente no pueda recibir ibrutinib o venetoclax, valorar cuidadosamente la posibilidad de usar rituximab (R) -idelalisib. si se considera que no se usa esta combinación en primera línea de tratamiento.⁽¹⁹⁾

Para aquellos pacientes sin *del (17p)* y/o mutación de *TP53*, la IGHV mutada, ausencia de *del (11q)* y que sean menores de 65 años sin comorbilidades, se utilizaría en el mismo orden de preferencia:⁽²⁰⁾ la combinación de anticuerpos anti-CD20 y quimioterapia como la fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR); y también puede utilizarse el ibrutinib, como monoterapia o asociado a un anti-CD20 como es el rituximab. Según los datos del estudio reciente de Shanafelt y otros, no se observaron diferencias significativas en cuanto a SLP, en pacientes menores de 70 años con IGHV mutada, tratados con rituximab -ibrutinib versus FCR.⁽²⁰⁾

En los pacientes mayores de 65 años sin comorbilidades se propone en primer lugar la combinación de: rituximab- bendamustina (RB) que ha mostrado una mayor SLP frente a FCR.⁽²¹⁾ En segundo lugar se usaría el ibrutinib, el cual muestra una RG, respuestas completas (RC), SLP y una sobrevida global elevadas, independientemente

del estado mutacional de *IGHV*.⁽²²⁾ Un ensayo reciente de *Woyach y otros.*, demuestra ventajas de ibrutinib frente a RB en pacientes mayores de 65 años no tratados, específicamente mejorando la SLP.⁽²³⁾

En pacientes con comorbilidades que no pueden recibir FCR es el ibrutinib o la combinación de otro anti-CD20 como es el caso del obinutuzumab-clorambucil, quienes han demostrado los mejores resultados en cuanto a SLP y SG.^(22,24,25)

Se reporta que los pacientes mayores de 65 años tratados con ibrutinib tienen un pronóstico similar independientemente del estado mutacional de *IGHV* y que los pacientes con *IGHV* no mutada respecto a los que tiene *IGHV* mutada tratados con FCR tienen peor pronóstico.^(26, 27)

Tratamiento de rescate en pacientes en recaída/refractarios (R/R)

Las recaídas se definen como la evidencia de progresión de la enfermedad en un paciente que previamente había conseguido respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) durante 6 meses.^(1,14) La detección de enfermedad tras un tratamiento no es motivo suficiente para administrar un tratamiento de rescate, sino que, de nuevo, debe existir enfermedad en actividad.⁽¹⁴⁾

Por tanto, los criterios para iniciar tratamiento en estos pacientes son los mismos que se han descrito con anterioridad para iniciar tratamiento de primera línea.⁽¹⁾

La elección del tratamiento de rescate en los pacientes con LLC se realizará teniendo en cuenta el tratamiento previo recibido, la presencia de comorbilidades (cardiopatía, insuficiencia renal), los tratamientos concomitantes que reciba el paciente (anticoagulantes, antiagregantes) y la disponibilidad de administración y manejo en la unidad de hematología.

En los pacientes con R/R que son refractarios a la inmunoquimioterapia, se recomienda el ibrutinib.⁽²⁸⁾ *Su administración produce una mayor SLP y SG que el tratamiento de rescate con inmunoquimioterapia, así ocurre incluso en los pacientes de alto riesgo fundamentalmente aquellos con presencia de la del (17p), mutación TP53, del (11q) y/o *IGHV* no mutada.^(28,29)*

La combinación de rituximab-venetoclax administrada durante 2 años, ofrece mejor SLP que rituximab bendamustina⁽³⁰⁾ y el uso de rituximab-idelalisib se recomienda para aquellos pacientes en los que no se puede administrar ibrutinib ni venetoclax.^(30,31)

Para los pacientes en R/R o intolerantes al ibrutinib, es recomendable mantener el tratamiento con dicho fármaco hasta el inicio del tratamiento de rescate.⁽³²⁾ La suspensión de ibrutinib puede llevar a la progresión súbita de la enfermedad y por orden de preferencia se recomienda: el uso del venetoclax que según O Brien y otros⁽³³⁾, en 91 pacientes con LLC R/R que han recibido ibrutinib y no lo hayan tolerado, en estos pacientes se obtiene una RG y una SLP no despreciable. Puede utilizarse también en este grupo la asociación de rituximab-idelalisib.⁽³³⁾

En pacientes que presenten recaídas posteriores a la utilización de la combinación de rituximab-venetoclax, se sugiere el ibrutinib, considerando que es el pilar de elección en estos enfermos, porque se ha observado una alta tasa de RC y RP con remisiones duraderas.⁽³³⁾ Sin embargo el rituximab-idelalisib, aunque se utilice después del venetoclax no parece producir remisiones duraderas.⁽³³⁾

Por último, las recomendaciones están encaminadas también a que en los pacientes jóvenes con criterios de enfermedad de alto riesgo y que progresen tras ibrutinib y venetoclax, considerar la posibilidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o ensayos clínicos con células CAR-T.^(32,33)

En la actualidad se continúa trabajando en ensayos clínicos buscando mejorar la SLP y SG, incluso hasta la curación de la LLC. Existen varios proyectos en curso, donde se utilizan nuevas generaciones de medicamentos y combinaciones como la de zanubrutinib, obinutuzumab, y venetoclax como primera línea en pacientes sin comorbilidades.

Además, también existe un estudio en fase II que incluye pembrolizumab en monoterapia con idelalisib o ibrutinib en pacientes con LLC en R/R. Y en curso se encuentra un estudio en fase II que involucra el parsaclisib en monoterapia o en

combinación con itacitinib en pacientes con enfermedades linfoproliferativas B de forma general.

Se debe mantener un adecuado seguimiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, pues esto permitirá disminuir en lo posible las complicaciones, la progresión y un aumento de la SG, siempre personalizando el tratamiento de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Capio F, Dighiero G, Dohner H et al. IWCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun;131(25): 2745-60.
2. Quintero Sierra Y. En: Enfermedades del sistema linfocítico. Colectivo de autores. Enfermedades hematológicas. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ciencias Médicas, 2018. ISBN 978-959-313-646-4, ISBN 978-959-313-647-1 (PDF), ISBN 978-959-313-648-8 (Epub)
3. Martín GP, Puerta JM, Chacón MJ. Leucemia linfocítica crónica B. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Actual Med* 2017; 100:(800):52-3. DOI: <https://10.15568/am.2017.800.ao01>
4. Valdespino-Gómez VM. Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular. *Rev Hematol Mex*. 2014; 15:103-21.
5. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al.: Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124 (1): 49-62.
6. Bain BJ, Bates I, Laffan MA. Dacie and Lewis. Hematología Práctica. 12ª Ed. España: Elsevier; 2018.
7. Cuker A, Altman JK, Gerds AT, Wun T. American Society of Hematology Self-Assessment Program. 7ma Ed. Washington; 2019.700-18.
8. Lazarian G, Guièze R, Wu CJ. Clinical implications of novel genomic discoveries in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):984-93.
9. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. Hematology Basic principles and practice. 7th Ed. Florida: Elsevier Health;2019.

10. Strati P, Shanafelt TD: Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*.2015;126(4):454-62.
11. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391 (10129): 1524-1537.
12. Developments in the treatment of lymphoproliferative disorders: rising to the new challenges of CLL therapy. A report of a symposium presented during the 48th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 8, 2006, Orlando, Florida. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2007;5 (3 Suppl 5): 1-14; quiz 15-6.
13. Kai KR, Stilgenbauer S. Staging and prognosis if chronic lymphocytic leukemia(Internet). Up to Date. 2016 (cited 2017 Mar 27). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia>.
14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*.2016;127(20):2391-405.
15. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, *Levato D*, Lentini M et al. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2018 Oct; 97(10):2005-8.
16. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, AUE G, Saba N, Niemann CU et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):169-76.
17. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2016; 17(6):768-78.
18. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, [Kahl BS](#), [Puvvada SD](#), [Gerecitano JF](#) et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374 (4):311-22.
19. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia

or small lymphocytic lymphoma: An open-label, multicentre, phase 1b/2 trial.

Lancet Oncol. 2014; 15(1):48-58.

20. Shanafelt T, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC et al. LBA-4 A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). 2018 ASH Annual Meeting Abstracts. Blood.2018. Abstract LBA-4.

21. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):928-42.

22. Barr P, Robak T, Owen CJ, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 RESONATE-2 study: ibrutinib as first-line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Blood.2016;128:234.

23. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018; 379(26):2517-28.

24. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LFC et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia. 2015;29(7):1602-4.

25. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019; 20(1):43-56.

26. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016; 127(2):208-16.

27. Chai-Adisaksotha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV mutated CLL. Blood. 2017;130(21):2278-82.

28. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213-23.
29. Munir T, Brown J, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM 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; 94:1353-63.
30. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *NEJM.* 2018;378:1107-1120
31. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370(11):997-1007.
32. Mato A.R., Roeker L.E., Jacobs R., Hill B.T., Lamanna N., Brander D., Shadman M., Ujjani C.S., Yazdy M.S., Perini G.F., et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clin Cancer Res.* 2020 Jul 15;26(14):3589-3596. DOI: <https://10.1158/1078-0432.CCR-19-3815>
33. O'Brien S, Byrd JC, Hillmen P, Coutre S, Brown JR, Barr PM et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2019;May 94(5): 554-62.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Yusleidy Concepción Fernández: concepción del artículo, búsqueda de bibliografía actualizada, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final del artículo.

Yamilé Quintero Sierra: hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final del artículo.

Adrián Romero González: hizo aportaciones importantes a la redacción del artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final del artículo.