

Leucemia linfoide crónica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos

B-cell chronic lymphoid leukemia: a review of its etiopathogenic, molecular and prognostic aspects

Yenisey Triana Marrero^{1*}

Vianed Marsán Suárez¹

Amanda Sánchez Ballester¹

Gabriela Díaz Domínguez¹

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

* Yenisey Triana Marrero. (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

La leucemia linfoide crónica (LLC) es una neoplasia maligna que afecta principalmente a pacientes de mediana edad y ancianos. Se caracteriza por la proliferación de linfocitos morfológicamente maduros pero inmunoincompetentes que se acumulan en sangre periférica, médula ósea y tejido linfático. Presenta gran heterogeneidad clínica. Se describen diversos fenotipos, aunque predomina la expansión clonal de células B CD5+CD23+. Los factores pronósticos en la LLC incluyen el subgrupo citogenético, estado mutacional de inmunoglobulina, la expresión de ZAP-70, CD38 y CD49d. El tratamiento se basa en usar modernos algoritmos terapéuticos aprobados, que produzcan mayores respuestas y menores eventos secundarios, en lograr la remisión clínica completa y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica, inmunofenotipo, factores pronósticos.

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a malignancy that mainly affects middle-aged and elderly patients. It is characterized by the proliferation of morphologically mature but immunoincompetent lymphocytes that accumulate in blood, bone marrow and lymphatic tissue. It presents great clinical heterogeneity. Several phenotypes are described, although the clonal expansion of CD5 + CD23 + B cells predominates. Prognostic factors include the cytogenetic subgroup, immunoglobulin mutational status, expression of ZAP-70, CD38, and CD49d. The treatment is based on using modern approved therapeutic algorithms that produce greater responses and minor secondary events, to achieve complete clinical remission and to improve the quality of life of these patients.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, immunophenotype, prognostic factors.

Recibido: 20/06/2018

Aceptado: 01/08/2018

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad que se enmarca dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos, caracterizada como un trastorno proliferativo maligno de linfocitos de aspecto maduro e incompetentes que se acumulan masivamente en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y tejidos linfoides.^(1,2) En el 95 % de los enfermos la enfermedad compromete a los linfocitos B, en los cuales ocurre una proliferación monoclonal.⁽³⁾ El acúmulo de estas células no es secundario a un aumento de su producción, como ocurre en muchas neoplasias, sino a que estos linfocitos atípicos tienen una vida media más larga.^(2,4) Representa el 30 % de todas las leucemias en la raza caucásica, siendo la más frecuente en esta población. Por otro lado, la LLC solo abarca del 3 al 5 % de las leucemias en asiáticos, lo que evidencia su importante factor racial. Su aparición es excepcional antes de los 40 años y su frecuencia aumenta exponencialmente con la edad, de tal manera que la media de presentación es a los 65 años. Su frecuencia es mayor en hombres que en mujeres con una relación de 2:1.^(1, 5)

ETIOPATOGENIA

Aunque ha sido imposible relacionar en su patogénesis este tipo de cáncer con algún tipo de factor ambiental; ⁽¹⁾ diferentes condiciones se identifican como factores de riesgo de padecerla, entre ellas el antecedente familiar de cáncer y neoplasias hematológicas, de inmunodeficiencias, de exposición a tóxicos, la edad avanzada y algunas alteraciones cromosómicas específicas. 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. ⁽⁴⁾

Diversos estudios muestran que algunos pacientes tienen altas tasas de recambio celular de células leucémicas; se producen aproximadamente de 0,1 a 1 % de estas células cada día. Debido a que dicha cinética de crecimiento se puede observar en los pacientes que tienen una enfermedad relativamente estable, la alta tasa de crecimiento observada se equilibra presumiblemente con una alta tasa de apoptosis espontánea. ⁽⁴⁾

Origen de la LLC

Sobre la base de un estudio de reordenamientos de genes que codifican para la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (VCPIg) específicos, algunos investigadores propusieron que las células procedentes de pacientes con LLC que usan VCPIg no mutados se derivan de células B convencionales sin tratamiento previo. Sin embargo, estudios de expresión génica en células de pacientes con LLC muestran que aquellas que expresan genes VCPIg sin mutación o no mutadas comparten un perfil de expresión génica común, lo que sugiere que tienen un origen común. ⁽⁵⁾ Los análisis de mutación de genes VCPIg revelaron que las células B de sangre CD5+ se expanden clonalmente e incluyen un pequeño número de células B derivadas del centro germinal, hallazgo que es consistente con la existencia de dos clases de LLC definidas por la presencia o la ausencia de hipermutación de VCPIg. Sobre la base de estos estudios, los investigadores ahora creen que las células de la LLC con VCPIg no mutado se derivan de células B CD5+, CD27- maduras con VCPIg sin mutación y que las células la LLC con VCPIg mutado se derivan de un subconjunto distinto, previamente no reconocido, de CD5+ CD27+ células B del centro germinal con VCPIg mutados.

Ciertos tipos de genes VCPIg, como VCPIg1-69, VCPIg4-34 e VCPIg3-7, son expresados por las células de LLC con mayor frecuencia que las observadas en las células B normales. ⁽⁶⁾ Además, la incidencia de hipermutación somática no es uniforme entre los genes VCPIg en las células de la LLC; por ejemplo, VCPIg1-69 tiene pocas o ninguna mutación, mientras que VCPIg3-7, VCPIg3-23 e VCPIg4-34 generalmente muestran mutaciones somáticas sustanciales. En cualquier caso, se pueden identificar estructuras primarias compartidas (estereotípicas) entre las inmunoglobulinas (Ig) expresadas por las células B de la LLC que no son fácilmente evidentes en el repertorio de Ig altamente diverso de las células B normales. La marcada restricción en el repertorio del gen de Ig de las células de la LLC resalta el papel desempeñado por uno o más antígenos propios o ambientales comunes en la selección de células B leucémicas. ⁽⁶⁾

Antígenos que pueden desempeñar un rol en la selección de las células de la LLC de fenotipo B (LLC-B)

Parte de la Ig expresada en la LLC puede reaccionar con el antígeno presente en las células que experimentan apoptosis, incluidas las proteínas del citoesqueleto. Algunas Ig reaccionan con la proteína IIA de la cadena pesada de la miosina no muscular, que se expresa en algunas células apoptóticas o células apoptóticas expuestas a miosina. La unión a dichas células se observa más comúnmente en células de la LLC que expresan VCPIg no mutados que en las células de la LLC que expresan VCPIg mutados. Ig con diferentes características estereotípicas tienen patrones distintos de reactividad antigénica, lo que sugiere que más de un antígeno o epítipo antigénico pueden ser responsables de impulsar la selección del repertorio distintivo expresado en la LLC. ⁽⁷⁾

Además del autoantígeno, muchos otros antígenos microbianos o asociados a virus pueden contribuir a la selección de la Ig expresada en la LLC. Por ejemplo, la Ig asociada a la LLC codificada por VCPIg1-69 puede reaccionar con diversas bacterias grampositivas o gramnegativas o con antígenos altamente conservados de citomegalovirus u otro como el herpes virus. Dichos antígenos también pueden contribuir a la selección de células B en otras afecciones patológicas. ⁽⁸⁾

Alteraciones genéticas en la LLC

Las células de la LLC comúnmente, contienen deleciones en los locus 13q14, 11q22-q23 o 17p13 o pueden tener una copia adicional del cromosoma 12 (trisomía 12); tales alteraciones

genéticas se asocian significativamente con la progresión clínica. El advenimiento de las tecnologías de secuenciación de última generación, junto con los análisis del número de copias de genes, han identificado lesiones genéticas adicionales en la LLC, como las mutaciones del NOTCH1 (factor de transcripción activado por ligando que regula varias rutas que inducen la diferenciación de progenitores hematopoyéticos en células T inmaduras y de células B maduras en células secretoras de anticuerpos), SF3B1 (codifica la subunidad 1 del factor de corte y empalme 3B que se requieren para la escisión precisa de intrones a partir del pre-ARNm) y BIRC3 que codifica el inhibidor de la proteína 3 que contiene repetición de apoptosis; entre otros.⁽⁹⁾

Señalización del receptor de células B en la LLC

La señalización del receptor de células B (RCB) es crucial en la patogénesis de la LLC. Los estudios sobre células provenientes de enfermos con LLC demostraron que la señalización del RCB puede mejorarse con la proteína asociada a ζ de 70 kD (ZAP-70), que se expresa en aproximadamente la mitad de todos los casos de LLC, particularmente aquellos que tienen una enfermedad clínica relativamente agresiva y el uso de genes VCPIg no mutados. La ZAP-70 puede mejorar la señalización del RCB en la LLC no dependiente de su actividad de quinasa, sino más bien facilitando el reclutamiento de otras quinasas, como SYK, al complejo RCB. En cualquier caso, el potencial de señalización potenciado por la expresión de la ZAP-70 probablemente explica su asociación con una enfermedad agresiva.⁽¹⁰⁾

El CD38 es un marcador de pronóstico desfavorable y un indicador de activación y proliferación de células de la LLC. Un ligando para CD38 es el CD31, que se expresa en células accesorias en el microambiente de la leucemia. La unión del CD38 a su ligando en las células de la LLC puede activar las rutas de señalización ZAP-70 y ERK1 / 2 para mejorar la proliferación y quimiotaxis de las células en la LLC; la interacción entre CD38 y ZAP-70 puede mejorar la señalización del CB. Una investigación más reciente ha identificado un complejo macromolecular de CD38, CD49d, CD44 y metaloproteínasa de matriz (MMP) -9 en las células de la LLC que expresan ZAP-70; este complejo puede promover interacciones cruzadas adicionales entre la señalización del RCB y el CD44.

El CD44 es un receptor para el ácido hialurónico (AH), que se encuentra en las membranas basales de las vénulas endoteliales altas del tejido linfoide en el microambiente de la

leucemia. Las interacciones entre CD38 y CD44, MMP-9 y CD49d pueden influir en la migración, invasión y localización de células de la LLC. Por lo tanto, la señalización mejorada que conduce al crecimiento o la supervivencia de las células de la LLC que proporcionan los complejos compuestos de CD38, CD44, MMP-9, CD49d y ZAP-70, puede ayudar a explicar por qué la expresión de ZAP-70, CD38, o ambos está asociada con una enfermedad más agresiva. ^(11, 12)

El receptor de quimiocinas CXCR4 CD184 se expresa altamente en células de la LLC aisladas de SP. Sin embargo, la proliferación de las células Ki-67 + LLC que se encuentran en la MO o en los tejidos linfáticos expresan niveles sustancialmente más bajos de CXCR4 y CXCR5 lo que, probablemente, refleja la degradación del receptor de superficie inducida por quimiocinas de estos receptores. La señalización de CXCR4, que puede ser inhibida por la toxina pertussis, induce movilización de calcio, activación de la enzima fosfato inositol 3-quinasa (PI3Ks) y proteína cinasa activada por mitógenos (MAPKs) 44 / 42 y STAT3 (fosforilación de serina del transductor de señal y activador de la transcripción 3). La señalización de CXCR4 es fundamental en la quimiotaxis de las células leucémicas la migración de las células que expresan el ligando para CXCR4, concretamente el CXCL12; que también induce las señales de supervivencia en la LLC a través de CXCR4.

Los receptores tipo Toll (RTT) son receptores de superficie celular que forman parte del sistema inmune innato; se unen a antígenos microbianos estructuralmente conservados y a su vez, activan respuestas inmunes innatas. Estudios recientes muestran que varios RTT están expresados y son funcionales en la LLC; la estimulación de estos RTT podría inducir la expresión superficial de marcadores de activación, tales como CD25 y CD80. ⁽¹³⁾

El microambiente de la LLC

El microambiente tisular es esencial en la patogénesis de la LLC. La proliferación de células de la LLC ocurre en sitios microanatómicos denominados centros de proliferación o pseudofolículos. La proliferación de las células Ki-67 + LLC está en contacto íntimo con células accesorias, tales como las células T, las células estromales de origen mesenquimatoso y las células derivadas de los monocitos. Los estudios de expresión génica encuentran que las células de la LLC aisladas de los ganglios linfáticos y en menor medida, de la MO tienen una mayor expresión de E2F y MYC en relación a las células de la LLC de

la SP. En tales tejidos, particularmente en los tejidos linfoides secundarios, parece haber una mejor señalización del RCB de las células leucémicas y activación de receptores de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) como el activador transmembrana y modulador de calcio e interactor de ligando de ciclofilina (TACI), antígeno de maduración de células B (BCMA) y el receptor del factor de activación de células B (BAFF).⁽¹⁴⁾ Los receptores de quimiocinas y las moléculas de adhesión expresadas por las células de la LLC son fundamentales para su localización y retención en los compartimentos tisulares. Las células de la LLC reciben señales de supervivencia a través del contacto con células estromales accesorias en el microambiente de la leucemia. CD44, receptor para HA, interactúa con otras proteínas de superficie y citosólicas expresadas por células de la LLC, tales como CD38, CD49d, MMP-9 y más recientemente, ZAP-70.⁽¹³⁾

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con LLC presentan una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico. Sin embargo; el 70 % de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina. Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen linfadenopatías pequeñas y simétricas (50 - 90 % de los casos), fundamentalmente cervicales, supraclaviculares y axilares, esplenomegalia (moderada, no dolorosa), hepatomegalia (moderada, no dolorosa), hipogammaglobulinemia, predisposición a las infecciones recurrentes, tales como: neumonía, herpes simple labial y herpes zóster. Estos enfermos presentan, además, astenia, fatiga, fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, pérdida de peso, anemia hemolítica, trombocitopenia, o ambos, de causa autoinmune.^(15, 16)

El sistema de estadificación de Rai-Sawitsky clasifica a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, de la siguiente manera:^(4, 17)

- ✓ *Bajo riesgo* (anteriormente, estadio 0): linfocitosis en SP y MO solamente (25 % de la población no enferma).
- ✓ *Riesgo intermedio* (anteriormente, estadios I y II): linfocitosis con ganglios agrandados en cualquier sitio, esplenomegalia o hepatomegalia (50 % de la presentación).
- ✓ *Alto riesgo* (anteriormente, estadios III y IV): linfocitosis con anemia relacionada con la enfermedad (hemoglobina <11 g/dL) o trombocitopenia (plaquetas <100 x 10⁹/L) (25 % de todos los pacientes).

El sistema de estadificación de Binet clasifica a los pacientes de acuerdo con la cantidad de grupos de ganglios linfáticos afectados, de la siguiente manera: ^(4, 17)

- ✓ *Etapa A:* hemoglobina de 10 g/dL o superior, plaquetas $100 \times 10^9/L$ o más, y menos de tres áreas de ganglios linfáticos involucradas.
- ✓ *Etapa B:* niveles de hemoglobina y plaquetas como en la etapa A y tres o más áreas de ganglios linfáticos involucradas.
- ✓ *Etapa C:* hemoglobina de menos de 10 g/dL o plaquetas de menos de $100 \times 10^9/L$, o ambos. ⁽¹⁷⁾

El criterio para el establecimiento del diagnóstico de la LLC-B recomendado por el Grupo de Trabajo Internacional en LLC es la identificación de linfocitosis de más de $5 \times 10^9/L$ en SP, que contengan prolinfocitos en menos de 55 %, persistente durante más de tres meses. ⁽⁴⁾

La determinación de linfocitosis monoclonal menor que $5 \times 10^9/L$, en ausencia de adenopatías y organomegalias, síntomas generales o citopenias, se denomina linfocitosis monoclonal B y parece ser una condición precursora de la LLC-B (en proporción de 1 a 2 % por año). ⁽⁴⁾

Los métodos inmunológicos utilizan anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos contra los diferentes antígenos de diferenciación expresados en la membrana celular, el citoplasma o el núcleo. Estas técnicas son conocidas como de inmunofenotipaje celular, las cuales permiten identificar la línea específica de origen de las células leucémicas. ⁽¹⁸⁾

Citometría de flujo

El análisis de los marcadores antigénicos en las muestras procedentes de pacientes con LLC, puede realizarse sobre células frescas o permeabilizadas, en suspensión o fijadas en preparaciones previamente centrifugadas, extendidas o sobre secciones de tejidos. ⁽¹⁹⁾

El análisis multiparamétrico con citometría de flujo (CMF) aunado al enorme catálogo de AcMo que existen es muy valioso para la diferenciación de las células hematopoyéticas normales; también permite clasificar a las neoplasias derivadas de estas células de acuerdo con la ontogenia de las células hematopoyéticas. ⁽¹⁹⁾

La CMF es el método de elección para la identificación y la caracterización inmunofenotípica de las células leucémicas. Se caracteriza por el empleo de AcMo conjugados a fluorocromos que son detectados y visualizados mediante un sistema informático apropiado y de forma rápida. ⁽¹⁹⁾

Esta técnica presenta múltiples ventajas frente al uso del microscopio de fluorescencia y de las técnicas inmunocitoquímicas, entre las que se encuentran: analizar un elevado número de partículas en suspensión, en un corto período (5000 partículas/s); ofrecer información simultánea de varios parámetros, como el tamaño y la complejidad celular, de una manera objetiva y precisa, en un gran número de células.^(20, 21)

Inmunofenotipo

La LLC-B típica expresa de forma constante CD19+ CD5+ CD23+ y CD200+ /++ junto a la expresión débil de CD20 y de cadena ligera de superficie kappa o lambda (criterio mínimo). También, se caracteriza por la expresión débil de los antígenos CD22, CD79b, CD43, CD81 e IgM/IgD de superficie (respecto a los linfocitos B maduros de SP). El inmunofenotipo discrimina a la LLC-B de otros desórdenes linfoproliferativos B específicamente, linfoma del manto, tricoleucemia, linfoma de la zona marginal y linfoma linfoplasmocítico.^(22, 23)

Factores pronósticos

Se describen varios marcadores inmunofenotípicos de pronóstico en la LLC-B. Se recomienda la inclusión de los paneles de ACMo de aquellos dirigidos contra los antígenos CD38, CD49d y ZAP70. Se considera de mal pronóstico cuando el paciente tiene más del 30 % de células leucémicas que expresan CD38, CD49d, o ambos, o más del 20 % de expresión de ZAP70.

El ZAP-70 es una molécula de señalización clave para los linfocitos T y las células asesinas naturales y aún cuando no se expresa en los linfocitos B normales, se asocia con un incremento en la señalización intracelular del receptor de las Ig en las células de pacientes con LLC-B. Tomando en cuenta las publicaciones recientes, ZAP-70 es el marcador subrogado más promisorio para el estado de mutación del los genes VCPiG. El CD38 es una proteína que se expresa en membrana y participa en la activación y maduración celular y tiene actividad de señalización.⁽²⁴⁾

Se reconocen numerosas proteínas en sangre que se encuentran en concentraciones elevadas en los pacientes que padecen una forma agresiva de la enfermedad. Los factores más importantes son la CD23 soluble, la timidinoquinasa (TK) y la β 2-microglobulina (β 2-MG).

La β 2-MG es una proteína extracelular que se asocia con una supervivencia corta de la enfermedad. En los pacientes con LLC, la TK se relaciona con el grado de proliferación de las células leucémicas, además tiene una buena capacidad de detectar a los pacientes con riesgo de un rápido progreso de la enfermedad. El CD23 es una importante molécula de superficie de las células B que se relaciona con mal pronóstico.

Los genes de VCPIg no mutados sugieren la probabilidad de una enfermedad de mayor riesgo. El 40 % de los pacientes con LLC en el momento del diagnóstico presentan este gen sin una mutación, mientras que el 60 % de ellos tendrá la enfermedad con una mutación del VCPIg, la cual tiene un pronóstico más favorable. Los genes de las Ig en los clones de la LLC-B pueden estar mutados (mVCPIg; más de 2 % de clones neoplásicos) y no mutados (nmVCPIg; menos que 2 % de clones neoplásicos). El gen más expresado diferencialmente es el que codifica para ZAP-70 y los clones con nmVCPIg tienen una expresión elevada. Se considera que el estado mutacional de las Ig es uno de los factores pronósticos más importantes de la LLC-B. Los pacientes con clones nmVCPIg en general, cursan con menor supervivencia global (SG). Algunos pacientes cuyos clones presentan rearrreglos específicos, como VCPIg3-21 o VCPIg3-72, se asocian con condiciones específicas de pronóstico, independientemente del estado mutacional de la Ig. El estudio de las mutaciones de los genes para VCPIg, aporta evidencias de la existencia de dos tipos diferentes de linfocitos que darían origen a la LLC: linfocitos pregerminales y que por lo tanto no tuvieron oportunidad de experimentar mutaciones en dichos genes y linfocitos postgerminales que presentan mutaciones. ^(4, 24)

Mutaciones del NOTCH1

Es un gen que participa en el desarrollo de diferentes tipos de células sanguíneas. En la LLC aproximadamente, del 10 al 15 % de los pacientes tienen mutaciones de este gen, lo cual hace que el gen sea más activo de lo que debería ser. Varios estudios sugieren que la enfermedad progresa de forma más rápida en pacientes con LLC que tienen mutaciones del gen NOTCH1, lo que ocasiona la necesidad de terapia y se asocia con una SG de menor duración, en general. Estos hallazgos se confirman actualmente. ⁽²⁵⁾

Mutaciones del gen SF3B1, el cual participa en la formación de proteínas gen SF3B1 selectas en la LLC y otros tipos de cáncer de SP, causa el procesamiento disfuncional de proteínas. ⁽²⁶⁾

Mutaciones del gen TP53

Este gen se considera el guardián del genoma pues protege el ADN de las células contra daños. El ADN mutado de las células cancerígenas provoca mayor proliferación del cáncer y resistencia a los tratamientos con quimioterapia. La mutación del gen TP53 se ve comúnmente en pacientes que también presentan indicios de delección (17p) en su análisis citogenético de interfase. Algunos pacientes solo tienen una mutación del gen TP53. Por lo general, estos pacientes tienen mayor probabilidad de presentar una enfermedad que progresa más rápidamente, requiere terapia, no responde bien a los tratamientos tradicionales y se asocia con una SG de menor duración en general. ⁽²⁷⁻²⁹⁾

Por otro lado, también se han identificado anormalidades genéticas que tienen importancia clínica y pronóstica. La delección del brazo largo del cromosoma 13 (13q14-23.1) es la anormalidad citogenética más frecuente. Se observa hasta en el 50 % de los casos. En el 30 % de ellos, se identifican alteraciones de una región telomérica al gen del retinoblastoma (RB1), hecho implicado en la patogénesis de la enfermedad. Se asocia con un buen pronóstico ya que, en general, hay un largo intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento. La delección del 17p es menos frecuente. Se encuentra entre el 10 y 15 % de los casos.

Se conocen otros factores biológicos que constituyen un factor pronóstico como el tiempo de duplicación de los linfocitos, el cual se basa en el hecho de que estos tienen un índice bajo de mitosis con bajos niveles de p27 (molécula que facilita entrar a la fase S del ciclo celular). Hay pacientes con LLC que tienen altos niveles de p27 y por ese motivo, hay un rápido incremento de los linfocitos en sangre periférica. Cuando la cifra total es el doble que la del diagnóstico en menos de un año, entonces se habla de una enfermedad en progresión que tiene una SG menor comparada con los pacientes que mantienen rangos de linfocitos más estables. ⁽¹⁾

En la actualidad, los tratamientos se enfocan a controlar la enfermedad más que a obtener su curación. A diferencia de otras leucemias, la indicación de iniciar tratamiento al establecimiento del diagnóstico de LLC-B no es necesaria en algunos casos, como los subgrupos con enfermedad indolente, no activa o con comorbilidades importantes. Para la selección del tratamiento, debe considerarse el estado de salud general del paciente, la actividad y la etapa clínica de la enfermedad y los biomarcadores celulares y moleculares asociados con el pronóstico; ⁽⁴⁾ el cual se basa en usar modernos algoritmos terapéuticos aprobados, que produzcan mayores respuestas y menores eventos secundarios, y en lograr la remisión clínica completa y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arias Segura JO, González Valero JM. Leucemia linfocítica crónica. LUX MÉDICA 2013; 8 (25):29-38.
2. Sarmiento MA, Palacios MF, Scolnik MP, Ramírez F, Stanganelli C, Cabrera J, et al. Evolución de la leucemia linfática crónica. Valor predictivo del inmunofenotipo, el CD23 soluble y la morfología. Medicina (B. Aires) 2002;62(4):62(4):305-12.
3. Martín GP, Puerta JM, Chacón MJ. Leucemia linfática crónica B. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Actual Med 2017;100:(800):52-3. DOI: 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. Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, Simon R, Davis RE, Yu X , et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. J Exp Med 2001;194:639-47.
6. Kipps TJ. Immunoglobulin genes in chronic lymphocytic leukemia. Blood Cells 1993;19:615-25.
7. Stamatopoulos K. Antigens in CLL: themes and variations. Blood 2010; 115:3855-6.
8. Steininger C, Widhopf GF, Ghia EM, Morello CS, Vanura K, Sanders R, et al. Recombinant antibodies encoded by IGHV1-69 react with pUL32, a phosphoprotein of cytomegalovirus and B cell superantigen. Blood 2012; 119:2293-2301.
9. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature. 2011 Jun 5;475(7354):101-5. doi: 10.1038/nature10113
10. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. Blood.2012;120:1175-84.
11. Buggins AG, Levi A, Gohil S, Fishlock K, Patten PE, Geyer SM, et al. Evidence for a macromolecular complex in poor prognosis CLL that contains CD38, CD49d, CD44 and MMP-9. Br J Haematol. 2011;154:216-22.
12. Zhang S, Wu CCN, Fecteau J-F, Cui B, Chen L, Zhang R, et al. Targeting chronic lymphocytic leukemia cells with a humanized monoclonal antibody specific for CD44. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:6127-32.
13. Suping Z, Kipps JT. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. Ann Rev Pathol. 2014;9:103-18. doi:10.1146/annurev-pathol-020712-163955.

14. Cuneo A, Cavazzini F, Ciccone M, Daghia G. Modern treatment in chronic lymphocytic leukemia: impact on survival and efficacy in high-risk subgroups. *Cancer Med.* 2014;3:555-64.
15. Villegas-Gracia R, Franco-Alzate C, Jaramillo-Arbeláez P. Linfocitosis monoclonal de células B: una revisión de aspectos generales. *Rev CES Med.* 2015;29(2):227-38.
16. Rozovski U, Hazan-Halevy I, Keating MJ, Estrov Z. Personalized medicine in CLL: Current status and future perspectives. *Cancer Lett.* 2014;352:4-14.
17. Muhammad AM. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Medscape* 2017. Updated: Jul 16, 2017. (Citado:29/07/2017) Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/199313-overview>
18. Van Dongen J, Adriaasen HJ. Immunobiology of leukemia. *Leucemia.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 2016, p. 83-130.
19. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 82(2):343-62.
20. Drenon B, Fardel O, Fauchet R, Amiot J. Flowcytometry: application for the diagnosis and the follow-up of hematological malignancies. *Ann Biol Clin* 2013; 60(6):663-72.
21. Pagnucco G, Vanelli L, Gervasi F. Multidimensional flow cytometry immunophenotyping of hematologic malignancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 963:313-21.
22. Sandes AF, de Lourdes Chauffaille M, Oliveira CR. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2014; 86:98-105.
23. Dragović IT, Kraguljac KN, Knežević V, Bogdanović A, Biljana Mihaljević B, Božić B, et al. The Role of Immunophenotyping in Differential Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Srp Arh Celok Lek* 2014; Mar-Apr;142(3-4):197-203. DOI: 10.2298/SARH1404197D.
24. Piedras J. Citometría de flujo en el diagnóstico y clasificación de padecimientos hematológicos: leucemias agudas, síndromes linfoproliferativos crónicos y glicoproteínas plaquetarias. *Rev Hematol Mex.*2006;7(2):53-62.
25. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, Truong MT. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood* 2014;123:2783-90.

26. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med*. 2014; 370(11):997-1007.
27. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse F, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, basado en la presentación de datos de SEER en noviembre de 2013, publicados en el sitio web de SEER en 2014. (Consultado: 09/06/2014). Disponible en: http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
28. Jones JA, Byrd JC. How will B-Cell receptor targeted therapies change future cell therapy? *Blood*. 2014;123(10):1455-60.
29. Mertens D, Stilgenbauer S. Prognostic and predictive factors in patients with chronic lymphocytic leukemia: Relevant in the era of novel treatment approaches? *J Clin Oncol* 2014;32:869-72.