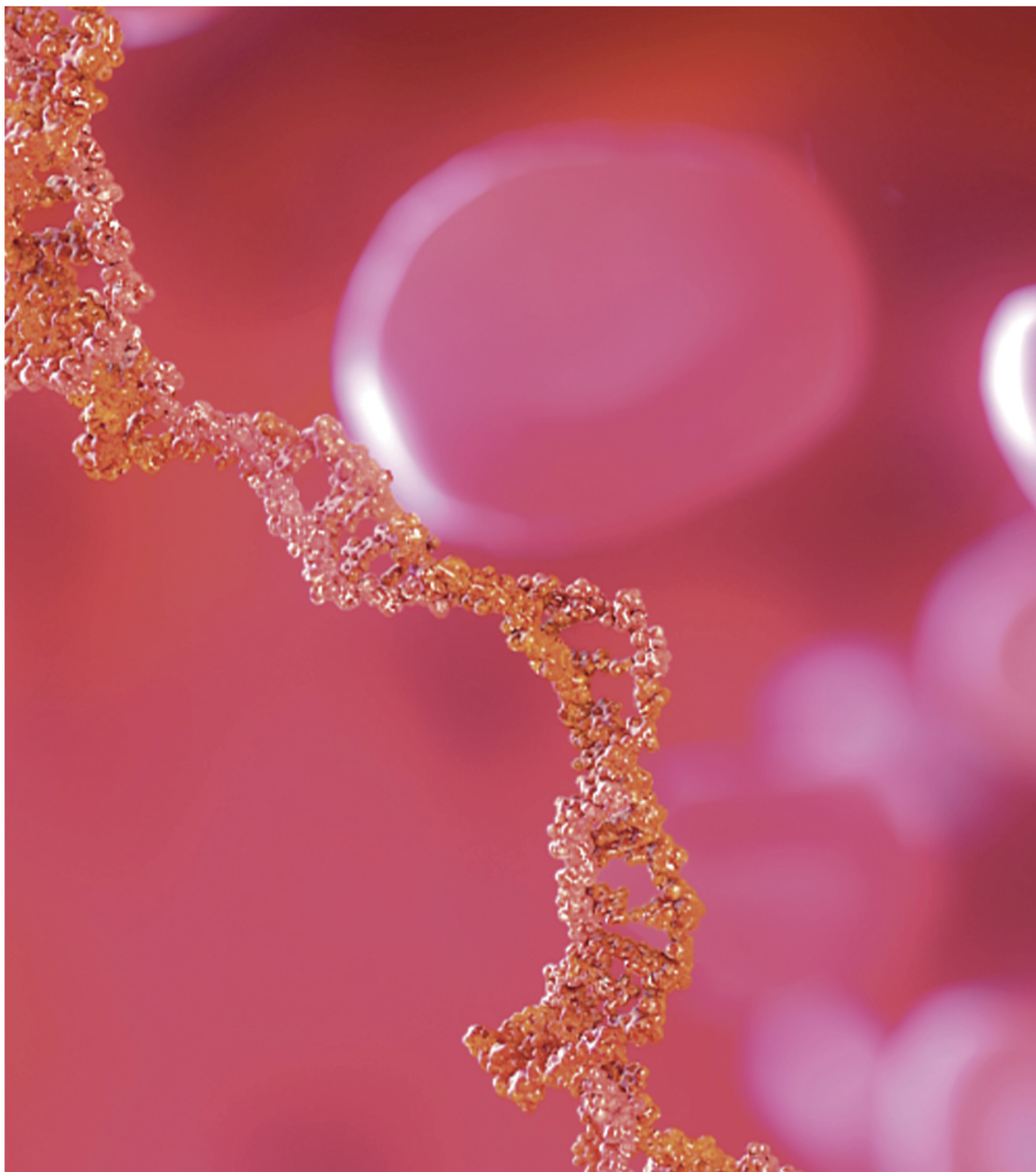


LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) Y LA MEDICINA DE PRECISIÓN



Con el aval de:



1. Presentación y objetivos
2. Introducción
 - a. Síntomas
 - b. Incidencia
 - c. Perfil del paciente
3. Hematogeriatria en la era de la Medicina de Precisión
 - a. Introducción
 - b. Escalas de medición
 - c. Cálculo de la edad biológica
4. Diagnóstico y tratamiento de la LLC
 - a. Nuevas perspectivas
 - b. Menor toxicidad de los tratamientos dirigidos
5. Otras necesidades de los tratamientos:
Comorbilidades asociadas al paciente con LLC
6. Necesidades no cubiertas de la LLC
7. Conclusiones
8. Sitios web de confianza
9. Referencias

Existe una continua necesidad por ofrecer herramientas útiles de formación e información que permitan adaptar los modelos de atención, cuidado y manejo de los pacientes con cáncer hematológico, y concretamente en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). En el presente documento encontrarás toda la información relacionada con la LLC vista desde la perspectiva de la Medicina de Precisión y la Hematogeriátrica, una forma de medicina personalizada que contempla no solo el tratamiento del cáncer sino la atención integral al paciente teniendo especial atención en el paciente mayor por las comorbilidades que presenta.

En este sentido, resulta importante hablar de un nuevo paso hacia la medicina de precisión, más concretamente, del papel de la Hematogeriátrica, basada tanto en las características de la enfermedad y del propio paciente, las mutaciones propias de cada tumor y la valoración geriátrica, así como la situación funcional, cognitiva, nutricional, emotiva y social del paciente, entre otros.

Entre los conceptos clave además encontrarás un recorrido por la enfermedad, el perfil del paciente y sus principales síntomas, así como la importancia del cálculo de la edad biológica y las comorbilidades asociadas al paciente desde el punto de vista de la hematogeriátrica, con un apunte sobre las necesidades no cubiertas y el diagnóstico y tratamiento de la LLC.

Entre sus principales objetivos destacan:

- Aportar información actualizada, rigurosa y contrastada acerca de la enfermedad con un tono muy divulgativo y comprensible para todos los públicos.
 - Informar a todos aquellos pacientes o familiares y cuidadores que quieran ahondar más acerca de este tipo de cáncer de la sangre (o hematológico).
 - Poner al paciente en el centro y visibilizar sus necesidades.
- Tomar conciencia sobre la necesidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes y de la
- importancia de la investigación a la hora de reducir la toxicidad y los efectos adversos, y
 - mejorar el pronóstico de la enfermedad.

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es el tipo de leucemia más común en adultos (alrededor de un 30% de los casos de leucemia) ¹, y afecta, generalmente, a personas mayores de 70 años, con una mayor incidencia en hombres que en mujeres ^{2,3,4}. Dicho esto, la leucemia es un tipo de cáncer que se produce en la sangre y en la médula ósea y se caracteriza por el crecimiento anormal del número de linfocitos ⁵. Los linfocitos son un tipo de glóbulo blanco, forma parte del sistema inmunitario y ayuda a luchar contra las infecciones externas (linfocitos B, que ayudan a generar anticuerpos) o a regular la respuesta inmune y controlar células tumorales (linfocitos T) ⁶.

Como en otros tipos de cáncer, la leucemia se produce cuando las células comienzan a crecer y reproducirse sin control. Dependiendo de dónde se produzca ese crecimiento nos encontraremos con los diferentes tipos de leucemia como son la leucemia mieloide aguda (LMA); la leucemia mieloide crónica (LMC); la leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (LLC), objeto de este documento ¹. Para determinar el tipo de leucemia se realizan hemogramas, frotis de sangre e inmunofenotipificación de linfocitos B circulantes ⁸, que sirven para diferenciarla de otros linfomas de células B ⁷. Por último, hay que destacar que, a diferencia de otras leucemias, la LLC se caracteriza por una progresión muy lenta y por ser una enfermedad 'crónica' ⁸.

Así, este tipo de cáncer comienza cuando se producen linfocitos B de forma descontrolada en la médula ósea y acaban después en el torrente sanguíneo, ocupando el lugar de otras células sanguíneas e interrumpiendo sus funciones. Esta patología, en todo caso, no aparece de la noche a la mañana. A menudo, las células leucémicas se acumulan durante años en el organismo. Sin embargo, este continuo crecimiento anómalo acaba por producir una acumulación de estas células, que se diseminan por otras partes del cuerpo, especialmente por otros órganos relacionados con el sistema inmunitario como son los ganglios linfáticos, hígado y bazo ⁸.

La diferencia con otros tipos de cáncer reside en que mientras que en otros cánceres 'sólidos' las células anómalas se producen en los órganos y después se expanden a otras partes del cuerpo. En el caso de la LLC la médula ósea genera los linfocitos, que van a la sangre y, de ahí, a otros órganos. Por eso, cuando hablamos de LLC, hablamos de un tipo de cáncer 'líquido', esto es, un cáncer hematológico ^{5,9}.

Además, tal como se explicaba, al principio la enfermedad puede no mostrar síntomas claros, de ahí la necesidad de extremar la precaución a partir de ciertas edades y facilitar el acceso a diagnósticos tempranos de la enfermedad que permitan un tratamiento activo con menos toxicidad y efectos adversos, y con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente.

Síntomas

Los síntomas de la LLC pueden pasar desapercibidos en muchas ocasiones, puesto que son síntomas difusos. En la mayoría de los casos¹⁰ se trata de debilidad, sensación de cansancio, pérdida de peso, escalofríos, fiebre baja, sudores nocturnos, inflamación de los ganglios linfáticos, dolor o sensación de “plenitud” en el estómago (sentirse lleno tras una pequeña comida, por ejemplo, que podría estar causada por un agrandamiento del bazo y/o del hígado).

Incidencia

Según los datos disponibles, cada año se diagnostican en el mundo unos 114.000 nuevos casos de LLC, además, se espera el número total de pacientes en tratamiento que viven con esta patología aumente¹¹. En Europa, las tasas de prevalencia de LLC han ido creciendo en los últimos años y se prevé que continúen en aumento¹¹.

En cuanto a la incidencia de la LLC, contamos con una tasa de hasta 4-5 casos por cada 100.000 habitantes al año y una especial prevalencia en zonas donde la población es mayor¹².

Perfil del paciente

El perfil del paciente con LLC, ya se ha señalado que se trata de un paciente mayor, de alrededor de 70 años, y que afecta más a varones que a mujeres.

Además, hay que tener en cuenta no sólo el perfil de los pacientes, sino el de la población en general. En España, según las últimas proyecciones del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹², la población de personas mayores de 65 representa en la actualidad (2020 es el último dato disponible) un 19,6% del total de la población española. Sin embargo, debido al envejecimiento paulatino de la población, se espera que en los próximos años estas cifras aumenten. Así, en 2055, uno de cada tres españoles tendrá más de 65 años (31% del total) y este porcentaje no disminuirá hasta 2060¹⁴.

Por eso, a la hora de valorar los nuevos tratamientos contra la LLC es importante abordar el perfil integral del paciente de forma conjunta y global: qué otras enfermedades pueden tener, cuál es su situación personal, su tipo de alimentación y su estado general físico y mental.

Y es que, cerca del 90% de los pacientes diagnosticados con LLC tendrán ya, al menos otra enfermedad diagnosticada con anterioridad y otros tantos contarán con dos o más enfermedades diagnosticadas previamente^{3, 7, 13} (ver sección “Comorbilidades asociadas al paciente mayor”).

En este contexto de envejecimiento de la población y del consiguiente aumento en el número de casos de cáncer en España (la edad es un factor de riesgo para todos los tipos de cáncer) ha aparecido en los últimos años una nueva disciplina médica de referencia para el paciente mayor con cáncer: la Hematogeriatría. Esta disciplina mezcla el conocimiento de los cánceres de la sangre y la valoración de las necesidades específicas del paciente mayor.

Por eso, cuando hablamos de Hematogeriatría, hablamos de un tipo de Medicina de Precisión, centrada en el perfil específico de cada tumor en cada paciente y de las condiciones individuales / particulares de salud de cada paciente en concreto ¹⁴.

Escalas de valoración ¹⁵

Así, los tratamientos se deciden en función, no solo del tipo de neoplasia, sino del estado general del paciente. En los últimos años los especialistas han convenido en clasificar a los pacientes según varias categorías: robustos; vulnerables o frágiles y de mal pronóstico, evaluados conforme a escalas de medición que miden lo que los especialistas llaman “reserva funcional”.

Para ello, en España, la Sociedad Española de Hematología y Hemostasia (SEHH) propuso una “valoración geriátrica abreviada en oncohematología” ¹⁶ gracias a la cual poder considerar de forma integral al paciente y sus necesidades y no simplemente de la enfermedad.

En el primer grupo nos encontramos con los pacientes que cuentan con una adecuada reserva funcional para poder recibir y tolerar un tratamiento estándar. Por su parte, los pacientes vulnerables son aquellos que cuentan con una reserva funcional suficiente, pero no tanto como para recibir un tratamiento estándar, por lo que son candidatos para recibir un tratamiento activo pero disminuido. Por último, están los pacientes de mal pronóstico, capaces solo de recibir tratamiento sintomático. Por eso, cuanto mejor sea la condición física, mental y social del paciente, más fácil será para los profesionales sanitarios ofrecerle tratamientos específicos para sus patologías y contra las enfermedades hematológicas.

Cálculo de la edad biológica

Por todo ello, hematólogos, oncólogos y geriatras han estado trabajando en la valoración del paciente hematogeriátrico ¹⁷ con el objetivo de abordar al paciente no por la edad que figura en su historial, sino por su edad biológica y su estado de salud.

De esta forma los profesionales podrán decidir, de forma individualizada, si los pacientes se encuentran en condiciones de recibir los tratamientos y superar los posibles efectos adversos para lograr una mayor calidad de vida.

En el caso de la Leucemia Linfocítica Crónica, sabemos que, en general, tarda mucho tiempo en diagnosticarse, puesto que los pacientes con LLC a menudo son asintomáticos en el momento del diagnóstico. Además, el curso clínico de esta patología es heterogéneo y no todos los pacientes pueden requerir tratamiento ², por lo que es indispensable contar con la valoración integral del paciente y del estadio de la enfermedad.

Así, mientras que el profesional sanitario no indique otra cosa, el correcto tratamiento de la LLC puede ser “observar y esperar” ¹⁸ el desarrollo de la enfermedad, o ir tomando algunas precauciones y mejorando los hábitos y la calidad de vida. Es decir, en una primera fase, el manejo de la enfermedad puede no incluir tratamiento activo ^{3, 18, 19}.

Sin embargo, en los casos en los que la enfermedad presenta síntomas, los profesionales sanitarios pueden estimar necesario aplicar tratamientos oncológicos, que pueden consistir en terapias estándar o en terapias dirigidas ³. Dentro de las terapias estándar se encuentran la quimioterapia y la quimioinmunoterapia (combinación de quimioterapia con terapia inmunológica).

Nuevas perspectivas ^{3, 18}

Desde hace algunos años, los investigadores han descubierto algunos de los mecanismos que llevan a los linfocitos a reproducirse de forma anormal. Para evitar esta situación, se han diseñado tratamientos que atacan de manera específica moléculas involucradas en este desarrollo anómalo.

Estos tratamientos, que se mantienen durante toda la vida, están dirigidos a inhibir ciertas expresiones de proteínas que son las responsables del desarrollo de las células cancerígenas. En este sentido, las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años han estado orientadas a reducir los posibles efectos adversos debidos a la toxicidad de los tratamientos, para intentar no solo reducir la progresión de la enfermedad, sino lograr una mejor calidad de vida para los pacientes.

Por último, otra de las opciones terapéuticas que manejan los profesionales sanitarios es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, es decir, el trasplante de médula ósea, por ejemplo, para intentar restaurar la función normal de producción de leucocitos. Sin embargo, este procedimiento también conlleva riesgos como infecciones o la enfermedad de injerto contra huésped, por lo que debe valorarse en cada caso concreto.

Menor toxicidad de los tratamientos

Así, los nuevos tratamientos contra la LLC persiguen no solo controlar la enfermedad, sino hacerlo con los menores efectos secundarios posibles. Sin embargo, hablar de una estrategia de tratamiento “libre de quimioterapia”, no significa que sea “libre de toxicidad”. Algunos de ellos pueden producir problemas cardiovasculares como arritmias e hipertensión, diarrea y tendencia al sangrado, mientras que otros pueden producir más bajada de defensas, reduciendo el número de neutrófilos (otro tipo de glóbulos blancos) que pueden llegar a ser tan efectivos que hagan que las células tumorales de la LLC se destruyan tan rápidamente que alteren la función del riñón.

Por eso, las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años 20 se están centrando en comparar el perfil de seguridad de los nuevos tratamientos contra la LLC con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Precisamente, para lograr la mayor efectividad de los tratamientos, los profesionales necesitan que el estado de salud de los pacientes sea óptimo. Debido a que puede pasar tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, es muy importante que los pacientes cuenten con la mayor reserva funcional posible a la hora de recibir, por ejemplo, una terapia dirigida.

Comorbilidades asociadas al paciente con LLC

Los pacientes que padecen LLC suelen tener comorbilidades asociadas, o lo que es lo mismo, la presencia de dos o más enfermedades. Estas comorbilidades tienen un impacto negativo significativo en los resultados del tratamiento que se aplica a los pacientes que padecen esta enfermedad ¹³.

Del total de los diagnosticados, aproximadamente el 90% tendrá al menos una comorbilidad en el momento del diagnóstico, y otros muchos pacientes presentarán dos o más comorbilidades ^{13, 21}.

Las comorbilidades más comunes que se suelen dar en estos pacientes son de tipo reumatológicas, dislipidemia, hipertensión, genitourinario, gastrointestinal, cardíacas, respiratorias, psiquiátricas, endocrinológicas, diabetes, ictus, ETS, trombosis venosa profunda e incluso otros tipos de cáncer ^{13, 21}.



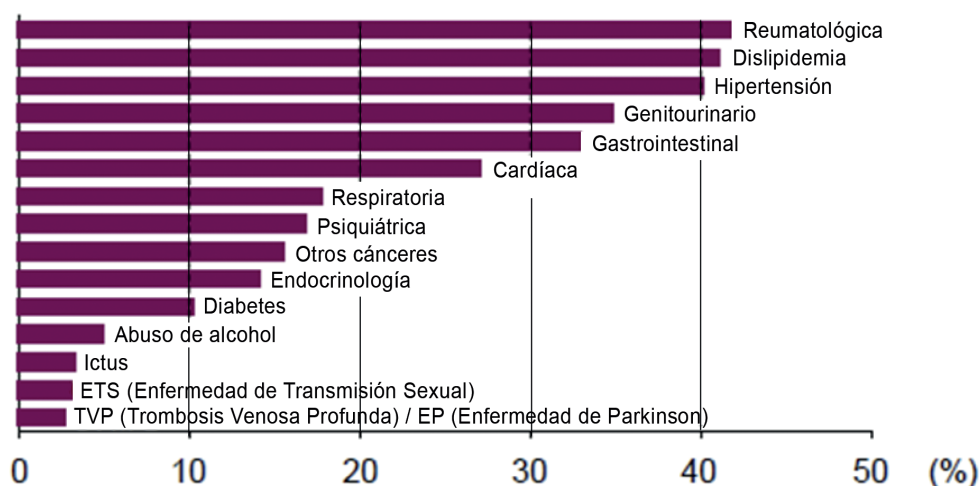
Problemas reumatológicos
en el 42% de los pacientes ¹³



Hipertensión
en el 40% de los pacientes ¹³



Problemas cardiovasculares
en más de 2/3 de los pacientes ¹³



Comorbilidades basales en un estudio de 1143 pacientes con LLC ¹³

A pesar de todos los avances en Hematogeriatría y en el descubrimiento de nuevos tratamientos, todavía queda mucho trabajo por hacer. Así, por ejemplo, los profesionales han manifestado la necesidad de una mejor formación en el manejo de este tipo de pacientes, la falta de tiempo dedicado a cada uno de ellos, o la necesidad de coordinación con los servicios de enfermería y geriatría ¹⁷.

En cuanto a los pacientes, la principal necesidad no cubierta son los tratamientos personalizados. La Hematogeriatría y la Medicina de Precisión conllevan una forma de abordaje de cada patología en cada paciente en concreto, por lo que, para su correcta implantación, es necesario conocer no solo la eficacia de los tratamientos en general sino en cada caso. Así, cada vez es más importante dar voz al paciente a lo largo de todo el proceso asistencial, contemplando tanto los Resultados Reportados por el Paciente (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs, por sus siglas en inglés), como la Experiencia Reportada por el Paciente (Patient Reported Experience Measures, PREMs, por sus siglas en inglés), elaborada a través de cuestionarios estructurados y validados que ayuden a mejorar la práctica clínica.

Por último, es necesario seguir apoyando al paciente a lo largo de todo el proceso. Aunque la LLC es una enfermedad crónica, no se puede olvidar que es un tipo de cáncer y lo que implica el momento del diagnóstico. Sin embargo, es necesario trasladar a los pacientes todos los avances que se están realizando contra la LLC, los resultados de las últimas investigaciones, así como todos los ensayos clínicos puestos en marcha en estos últimos años.

Contemplar la LLC desde la Hematogeriatria y la Medicina de Precisión abre nuevas perspectivas, tanto para los pacientes como para los profesionales. Sin embargo, todavía queda mucho camino por recorrer en este área hasta conseguir una óptima adecuación de los tratamientos para cada uno de los pacientes.

Como conclusiones podemos señalar que:

- Pese a que la LLC es una enfermedad grave, se trata de una enfermedad crónica y de progresión lenta.
- Para su correcto tratamiento se debe trazar un perfil no solo de las peculiaridades de la neoplasia, sino de cada paciente en concreto.
- La edad no debe ser un factor a la hora de abordar un tratamiento contra la LLC, sino la reserva funcional de cada paciente.
- Es necesario, por tanto, estudiar cada caso, planteando siempre un abordaje integral de la enfermedad, así como de otras posibles comorbilidades asociadas.
- Las terapias dirigidas buscan reducir la toxicidad de los tratamientos, apostando no solo por el control de la enfermedad sino por la mejora de la calidad de vida de los pacientes.
- Sigue siendo necesaria una mayor formación de los profesionales, así como un mayor apoyo a los pacientes con LLC.
- Para mejorar los tratamientos y la práctica asistencial deben medirse no solo los resultados, sino los resultados reportados por el propio paciente (PROMs) y la propia experiencia del paciente (PREMs) a lo largo de todo el proceso oncológico.

- **Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH):**
www.sehh.es
- **Grupo Español de Hematogeriatria de la SEHH:**
www.geheg.net
- **Sociedad Española de Oncología Médica:**
www.seom.org
- **Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia:**
www.aeal.es
- **Área de Hematología de AstraZeneca:**
https://www.astrazeneca.es/areas-terapeuticas/oncologia/oncologia_hematologia
- **Asociación Española Contra el Cáncer**
<https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias/tipos/leucemia-linfoblastica-cronica>

1. Kikushige Y, Miyamoto T. Hematopoietic stem cell aging and chronic lymphocytic leukemia pathogenesis. *Int J Hematol*. 2014;100:335-340.
2. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16096.
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020.
4. Slager SL, Benavente Y, Blair A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):41-51.
5. American Cancer Society. *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Último acceso, junio de 2021: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia.html>
6. Instituto Nacional del Cáncer. Linfocito. Último acceso julio de 2021: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/linfocito>
7. American Cancer Society. *Cómo se diagnostica la Leucemia Linfocítica Crónica*. Último acceso julio de 2021: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
8. American Cancer Society. *¿Qué es la leucemia linfocítica crónica?* Último acceso julio de 2021: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-cronica/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-cronica.html>
9. American Cancer Society. *Signs and Symptoms of Chronic Lymphocytic Leukemia*. Último acceso, junio de 2021: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>
10. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. *JAMA Oncol*. 2019;54(12):1749-1768.
11. American Cancer Society. *¿Cuáles son los factores de riesgo de la Leucemia Linfocítica Crónica?* Último acceso julio de 2021: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-cronica/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
12. Instituto Nacional de Estadística. *Proyecciones de población 2020-2070*. Último acceso julio de 2021: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176953&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
13. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2017;178(3):394-402.
14. Fundación Carreras: *Hematogeriatria o cómo atender de forma especializada e individual a los pacientes más mayores con cánceres de la sangre*. Último acceso julio de 2021: <https://www.fcarreras.org/es/blog/hematogeriatria>
15. Grupo Español de Hematogeriatria. *Escala de Valoración*. Último acceso julio de 2021: <https://www.geheg.net/escalas-de-valoracion/>
16. Valoración geriátrica abreviada en Oncohematología: utilidad y aplicabilidad. *Resultados de una encuesta realizada por el grupo español de hematogeriatria*: <https://www.geheg.net/wp-content/uploads/2018/06/ValoracionGeriatricaAbreviadaOncohematologia.pdf>. Último acceso, julio de 2021
17. Grupo Español de Hematogeriatria. *Valoración del paciente hematogeriátrico*. Último acceso, julio de 2021: <https://www.geheg.net/wp-content/uploads/2018/06/FolletoGEHEG.pdf>.
18. Nørgaard CH, Søgaard NB, Biccler JL, et al. Limited value of routine follow-up visits in chronic lymphocytic leukemia managed initially by watch and wait: A North Denmark population-based study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208180.
19. Byrd JC. Introduction to a series of reviews on chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(4):427.
20. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. *50 preguntas clave sobre Leucemia Linfocítica Crónica*. Último acceso julio de 2021: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/05/18/50-preguntas-clave-en-LLC.PDF>
21. Kawamata N, Moreilhon C, Saitoh T, et al. Genetic differences between Asian and Caucasian chronic lymphocytic leukemia. *Int J Oncol*. 2013;43:561-565.

