

Leucemia linfática crónica: recomendaciones para el estudio de secuenciación masiva

Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for next-generation sequencing

Mónica López-Guerra^{1,2*}, Miguel Alcoceba-Sánchez³, Mireia Atance-Pasarisas⁴, Cristina Bilbao-Sieyro⁵, Dolors Colomer-Pujol^{1,2}, Marta Crespo-Maul⁶, Blanca Espinet-Solà⁷, Concepción Fernández-Rodríguez⁸, María García-Álvarez³, Sandra Martín-Téllez⁹, Inmaculada Rapado-Martínez¹⁰, Alicia Serrano-Alcalá¹¹, Bárbara Tazón-Vega¹², Raúl Teruel-Montoya¹³, Rosa Ayala-Díaz¹⁰, Carolina Martínez-Laperche¹⁴, M.^a Carmen Chillón-Santos³, Eva Barragán-González¹⁵, Ruth Stuckey⁵ y M.^a Teresa Gómez-Casares^{5*}

¹Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC); ³Laboratorio de Biología Molecular/HLA, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ⁴Laboratorio de Citogenética Hematológica, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁵Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Experimental Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona; ⁷Laboratorio de Citogenética Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona; ⁸Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona; ⁹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹¹Unidad de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia; ¹²Unidad de Genética Molecular Hematológica, Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ¹³Laboratorio de Genética Clínica y Genómica, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid; ¹⁵Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Resumen

Introducción: La integración de tecnologías y conocimientos del laboratorio y la clínica es clave para un diagnóstico preciso de las neoplasias hematológicas. En la última década, la secuenciación masiva (NGS, next-generation sequencing) ha permitido caracterizar el perfil molecular de estas enfermedades, identificando mutaciones, variaciones en el número de copias y genes de fusión recurrentes. Este avance ha impulsado la actualización de las recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas. Las clasificaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Consensus Classification (ICC) y la European LeukemiaNet (ELN) destacan la relevancia de los datos genéticos, incorporándolos en sus algoritmos diagnósticos y de estratificación del riesgo. En este contexto, la implementación de paneles dirigidos de NGS se recomienda por su capacidad para analizar múltiples alteraciones genéticas. **Objetivo:** Aunque la NGS está disponible en muchos laboratorios, su uso no está estandarizado y no hay consenso sobre la metodología ni los genes a evaluar en cada patología. **Material y método:** El Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH), en colaboración con un panel de expertos, elaboró esta guía consensuada. **Resultados:** Se recogen los genes de interés según su relevancia clínica y evidencia científica. **Conclusiones:** Esta guía busca orientar a los profesionales sobre el uso de paneles dirigidos de NGS en la leucemia linfática crónica.

Palabras clave: Leucemia linfática crónica. Secuenciación masiva. Guías de consenso.

*Correspondencia:

Mónica López-Guerra

E-mail: lopez5@clinic.cat

M.^a Teresa Gómez-Casares

E-mail: mgomcasf@gobiernodecanarias.org

Fecha de recepción: 29-01-2025

Fecha de aceptación: 27-07-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.25000005

Disponible en internet: 15-05-2026

Sangre. 2026;45(2):86-93

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: The integration of laboratory and clinical technologies and knowledge is key to an accurate diagnosis of hematologic neoplasms. Over the past decade, next-generation sequencing (NGS) has enabled the molecular characterization of these diseases, identifying mutations, copy number variations, and recurrent fusion genes. This advancement has driven the update of recommendations for the diagnosis and management of patients with hematologic neoplasms. Recent classifications by the World Health Organization (WHO), the International Consensus Classification (ICC), and the European LeukemiaNet (ELN) highlight the relevance of genetic data, incorporating them into their diagnostic and risk stratification algorithms. In this context, the implementation of targeted NGS panels is recommended for their ability to simultaneously analyze multiple genetic alterations. **Objective:** Although NGS is available in many laboratories, its use is not yet standardized, and there is no clear consensus on the methodology or the genes to be evaluated for each pathology. **Material and method:** The Molecular Biology Group in Hematology (GBMH), in collaboration with a panel of experts, developed this consensus guide. **Results:** Genes of interest were compiled based on their clinical relevance and the scientific evidence. **Conclusions:** This guide aims to assist professionals in the use of targeted NGS panels in chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: Chronic lymphatic leukemia. Next generation sequencing. Consensus guidelines.

Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia linfoproliferativa que se caracteriza por la expansión clonal de células B maduras en la sangre periférica, los tejidos linfoides secundarios y la médula ósea¹. La LLC es el tipo de leucemia más frecuente en los adultos de los países occidentales, con una incidencia de 4-5 casos por 100.000 habitantes y año, aumentando a más de 30 en las personas mayores de 80 años^{2,3}. Se trata de una enfermedad con un curso clínico heterogéneo, de manera que, mientras algunos pacientes requieren rápido tratamiento, en otros la enfermedad es indolente.

Durante los últimos 10 años se han hecho importantes avances en la comprensión de la biología de la LLC. Estudios exhaustivos mediante técnicas de nueva generación, como la secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*), han investigado las características genómicas, epigenómicas y transcriptómicas de la enfermedad y han permitido identificar las alteraciones genéticas somáticas más comunes asociadas con la patogenia de la enfermedad⁴⁻⁷. Así, las alteraciones genéticas que han configurado los modelos pronósticos clásicos de la LLC —del(13q), del(11q)/*ATM*, del(17p)/*TP53* y trisomía 12— se han expandido rápidamente a más de 60 genes y más de 12 variantes estructurales recurrentes con el potencial de optimizar la estratificación del riesgo y desarrollar nuevos algoritmos de tratamiento para el manejo clínico de los pacientes.

En particular, se ha avanzado en el estudio de las alteraciones moleculares asociadas a quimiorresistencia y progresión a formas altamente agresivas. Sin embargo, el conocimiento sobre el impacto clínico de la mayoría de estas alteraciones todavía es limitado, y en la actualidad las recomendaciones incluyen realizar,

antes de iniciar tratamiento, el estudio en sangre periférica de las alteraciones del(17p), del(13q), del(11q) y trisomía 12 por técnicas de hibridación *in situ* fluorescente, así como el estudio de la región variable del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV) y del gen *TP53* por técnicas de secuenciación^{3,8}.

Aspectos metodológicos relevantes en la leucemia linfática crónica

Tradicionalmente, el estudio del estado mutacional de IGHV o hipermutación somática en la LLC se ha realizado mediante secuenciación Sanger, que proporciona de una manera relativamente sencilla y asequible un resultado preciso y fiable en la gran mayoría de los pacientes. A pesar de que esta es la metodología más estandarizada, tiene algunas limitaciones, pues puede fallar o dar resultados difíciles de interpretar⁹. En este contexto, con la incorporación de la NGS en los laboratorios, existe un interés creciente en el cambio de metodología y, de hecho, las nuevas guías del European Research Initiative on CLL (ERIC) incluyen la NGS en sus recomendaciones¹⁰. La NGS tiene el potencial no solo de suplir algunas de las limitaciones analíticas de la secuenciación de Sanger, sino también de ampliar el conocimiento acerca de la relevancia clínica y biológica de las inmunoglobulinas en la LLC, ya que proporciona información sobre la arquitectura subclonal e intratumoral de la enfermedad. Sin embargo, la interpretación de los resultados obtenidos mediante NGS es compleja y requiere herramientas bioinformáticas especializadas, lo que por el momento dificulta su estandarización. Recientemente se ha desarrollado el algoritmo IgCaller, que permite reconstruir y caracterizar los reordenamientos de IGHV secuenciados

Tabla 1. Genes para incluir en los paneles de secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*) en la leucemia linfática crónica

Gen	Secuencia de referencia	Regiones de estudio	Valor clínico			
			Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Predisposición hereditaria
Genes obligatorios <i>TP53</i> <i>IGH</i>	NM_000546.5 –	Región codificante completa Región VDJ		X X	X X	X
Genes asociados a resistencia a tratamientos <i>BCL2</i> <i>BTK</i> <i>PLCG2</i>	NM_000633.2 NM_000061.2 NM_002661.5	Región codificante completa Exones 14-16 Exones 17-30			X X X	
Genes recomendados <i>ATM</i> <i>BIRC3</i> <i>IGL</i> <i>NOTCH1</i> <i>SF3B1</i>	NM_000051.4 NM_001165.5 – <i>IGL</i> NM_017617.5 NM_012433.3	Región codificante completa Región codificante completa IGLV3-21-IGLJ Exón 34 y región 3' UTR Exones 14-16, 18		X X X X X		
Genes opcionales <i>BRAF</i> <i>CHD2</i> <i>DDX3X</i> <i>EGR2</i> <i>FBXW7</i> <i>IKZF3</i> <i>KRAS</i> <i>MED12</i> <i>MYD88</i> <i>NFKBIE</i> <i>NRAS</i> <i>POT1</i> <i>RPS15</i> <i>SAMHD1</i> <i>SETD2</i> <i>SPEN</i> <i>XPO1</i>	NM_004333.6 NM_001271.4 NM_001356.5 NM_000399.5 NM_033632.3 NM_001257408 NM_004985.5 NM_005120.3 NM_002468.5 NM_004556.3 NM_002524.5 NM_015450.3 NM_001018.4 NM_015474.3 NM_014159.7 NM_015001.3 NM_003400.4	Exones 11, 15 Región codificante completa Región codificante completa Región codificante completa Región codificante completa Exón 4 Exones 2, 3 Región codificante completa Región codificante completa Región codificante completa Exones 2, 3 Región codificante completa Región codificante completa Región codificante completa Exón 11 Exones 15, 16		X X X X X X X X X X X X X X X X X		

mediante NGS¹¹. Con este algoritmo se pueden analizar los resultados obtenidos a partir del genoma completo y actualmente ya se ha incorporado a alguno de los paneles comerciales de NGS para LLC que incluyen la región IGHV.

Respecto a *TP53*, en la actualidad las técnicas recomendadas para el análisis de mutaciones son tanto la secuenciación Sanger como la NGS, y deben realizarse antes de cada línea de tratamiento¹², ya que, a diferencia de IGHV, el estado mutacional de *TP53* es inestable y sujeto al dinamismo de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que la sensibilidad de la secuenciación Sanger está alrededor del 10-20%, por lo que no permite detectar alteraciones subclonales. La NGS puede alcanzar mayor sensibilidad, llegando a detectar alteraciones entre el 1% y el 5%, límite que varía

dependiendo de la tecnología empleada. Se ha demostrado que la detección por NGS de mutaciones con baja frecuencia en *TP53* puede tener impacto clínico en los pacientes con LLC¹³⁻¹⁵. En la misma línea, la dinámica de evolución clonal de mutaciones en otros genes recurrentes en la LLC, como *NOTCH1*, *SF3B1* y *ATM*, también podría tener impacto clínico¹⁶.

En este contexto, las aproximaciones convencionales como la secuenciación de Sanger están siendo desplazadas por técnicas de NGS no solo con el fin de aumentar la sensibilidad, sino también por su versatilidad para analizar múltiples genes a la vez, ya que en la LLC, además del análisis mutacional de *IGHV* y de toda la región codificante de *TP53*, se recomienda el análisis de otros genes recurrentemente mutados. Estos genes de interés se detallan en la **tabla 1** y han

sido consensuados por los expertos de LLC del Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH) en función de su relevancia clínica y evidencia científica. En la tabla suplementaria 1 se recogen la frecuencia y la relevancia de todos estos genes en la LLC.

Los genes que se deben incluir en los paneles de NGS para LLC han sido clasificados en diferentes categorías según los siguientes criterios:

- Genes obligatorios: se han considerado como genes obligatorios aquellos cuyo estudio es necesario para la toma de decisiones clínicas según los algoritmos vigentes de tratamiento de los pacientes con LLC^{3,8}.
- Genes asociados a resistencia al tratamiento: se han considerado dentro de esta categoría los genes cuyas alteraciones constituyen un mecanismo de resistencia demostrado a la terapia dirigida, y el estudio mutacional es altamente recomendable ante la sospecha de progresión o no respuesta bajo tratamiento con los correspondientes inhibidores (véase el apartado «Utilidad clínica de los estudios de paneles de NGS en la leucemia linfática crónica»).
- Genes recomendados: se han considerado como genes recomendados aquellos cuyas mutaciones tienen impacto pronóstico bien documentado en la literatura, pero que todavía no se han incorporado en la práctica clínica (véase el apartado «Utilidad clínica de los estudios de paneles de NGS en la leucemia linfática crónica»).
- Genes opcionales: se han considerado como opcionales toda una serie de genes cuyas variantes también son recurrentes en la LLC, pero con menor nivel de evidencia acerca de su impacto clínico. Dada la baja frecuencia de la mayoría de estas alteraciones, el estudio de estos genes se considera interesante para la generación de nuevo conocimiento y la potencial confirmación de su valor clínico (véase el material suplementario).

En cuanto al estudio de variaciones en el número de copias por NGS, la tecnología todavía no está suficientemente estandarizada y de momento no reemplaza a las técnicas convencionales, como la hibridación *in situ* fluorescente, que siguen siendo el método de referencia para el análisis de las regiones 13q, 11q, 17p y cromosoma 12 en la LLC, aunque algunos paneles comerciales ya las incluyen en su análisis.

Utilidad clínica de los estudios de paneles de NGS en la leucemia linfática crónica

A pesar de que solo el estudio de *TP53* y de *IGHV* se ha implementado en la práctica clínica de la LLC de

forma generalizada, se han descrito otras alteraciones con valor pronóstico, entre las cuales destacan las que afectan a *NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM* y *BIRC3*. Además, con la aparición de los nuevos tratamientos con inhibidores de las vías de BTK y BCL2 (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, venetoclax), se han detectado mutaciones en los genes *BTK*, *PLCG2* y *BCL2* que son predictivas de resistencia a la terapia con dichos fármacos.

Utilidad clínica de las alteraciones genéticas de *TP53*

Las alteraciones genéticas en *TP53* —del(17p) o mutaciones— provocan pérdida de función de la proteína y pueden aparecer en el momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad, y suelen seleccionarse tras distintas líneas de tratamiento. Los pacientes con LLC y alteraciones en *TP53* presentan pobre respuesta a los tratamientos estándar de quimioinmunoterapia, siendo el factor pronóstico más desfavorable en los análisis multivariados, asociado a una supervivencia libre de progresión (SLP) y una supervivencia global (SG) claramente disminuidas¹⁷⁻¹⁹. Las nuevas terapias dirigidas con inhibidores de BTK o de BCL2 han representado un avance en el tratamiento de los pacientes con alteraciones en *TP53* y ahora son el tratamiento de elección (Guías del Grupo Español de LLC). Actualmente, estos pacientes de alto riesgo (tanto en primera línea como refractarios o en recaída) presentan respuestas favorables al tratamiento y unos tiempos de supervivencia más largos²⁰⁻²³. En conclusión, las alteraciones de *TP53* representan un factor pronóstico y predictivo, y deben analizarse siempre antes de iniciar cualquier línea de tratamiento³.

Utilidad clínica del estado mutacional de la región variable del gen *IGHV*

Las recomendaciones actuales incluyen realizar la determinación del estado mutacional de *IGHV* antes de iniciar el primer tratamiento, teniendo en cuenta que su valor no varía durante el curso de la enfermedad^{3,8}. El estado mutacional de *IGHV* permite estratificar a los pacientes con LLC en dos grupos principales: pacientes sin mutación (*IGHV*-NM), con una identidad con la línea germinal igual o superior al 98%, y pacientes con mutación (*IGHV*-M), con una identidad menor del 98%. El estado de *IGHV* tiene valor pronóstico, siendo los pacientes con *IGHV*-NM los que presentan un menor tiempo hasta el primer tratamiento.

En caso de transformación de la LLC a linfoma de alto grado (síndrome de Richter), se recomienda analizar el reordenamiento de IGH en la biopsia para comprobar si el linfoma está o no clonalmente relacionado. Además, el estado de *IGHV* también tiene valor predictivo de respuesta al tratamiento.

Actualmente, la quimioinmunoterapia ha dejado de ser una opción prioritaria en la mayoría de las guías clínicas, incluso en pacientes con *IGHV* mutado, en quienes se considera preferente el uso de terapias dirigidas, como la combinación de venetoclax y obinutuzumab como tratamiento limitado en el tiempo. En cuanto al resto de los tratamientos aprobados en primera línea y recomendados como primera opción por el Grupo Español de LLC (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, venetoclax-obinutuzumab e ibrutinib-venetoclax)²⁴, se han observado diferencias en la duración de la respuesta en función del estado mutacional de *IGHV*, especialmente en los esquemas de tratamiento finito. En particular, los pacientes *IGHV*-NM tratados con venetoclax-obinutuzumab o con la combinación ibrutinib-venetoclax (como se demostró en el estudio GLOW) presentan una menor duración de la respuesta en comparación con aquellos con *IGHV*-M²⁴⁻²⁶.

Hasta un tercio de los pacientes con LLC presentan secuencias de *IGHV* estereotipadas, casi idénticas, y se pueden clasificar en *subsets*, algunos de los cuales tienen valor pronóstico independiente del estado mutacional. Actualmente, el grupo europeo ERIC recomienda informar al menos los *subsets* con valor pronóstico demostrado, como son el #2 (*IGHV*-NM e *IGHV* M, muy mal pronóstico) y el #8 (*IGHV*-NM, muy mal pronóstico, alto riesgo de transformación a síndrome de Richter)¹⁰. Recientemente se ha descrito que la mutación en el codón R110 en la cadena IGLV3-21 identifica un subgrupo agresivo de LLC independiente del estado mutacional de *IGHV*, y que todos los casos del *subset* #2 presentan esta mutación²⁷.

Utilidad clínica de las mutaciones de *BTK*, *PLCG2* y *BCL2*

Las mutaciones en los genes *BTK*, *PLCG2* y *BCL2* constituyen un mecanismo de resistencia a los nuevos fármacos dirigidos ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib y venetoclax. Por ejemplo, los inhibidores covalentes de *BTK*, como ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib, son susceptibles a la mutación C418S, mientras que las alteraciones en *BTK* y *PLCG2* son recurrentes en los pacientes con LLC que progresan tras tratamiento con inhibidores covalentes de *BTK*, como ibrutinib, y no

están presentes en muestras previas al tratamiento^{28,29}. Además, se han identificado mutaciones adquiridas en *BTK* tras el tratamiento con inhibidores no covalentes de *BTK*, distintas de las identificadas con ibrutinib³⁰. Estas incluyen mutaciones que afectan los codones T474 y L528W, que confieren resistencia al pirtobrutinib. De acuerdo con la evidencia, ante la sospecha de progresión o no respuesta con ibrutinib, se recomienda el estudio mediante NGS de los exones 14-16 del gen *BTK* y de los exones 17-30 del gen *PLCG2*.

Por otra parte, las alteraciones en *BCL2* son especialmente frecuentes en los pacientes con LLC que progresan tras tratamiento con venetoclax y no están presentes en el momento del diagnóstico ni antes del inicio de la terapia^{31,32}. Ante la sospecha de progresión o no respuesta con venetoclax, se recomienda el estudio completo de la región codificante del gen.

Utilidad clínica de otras mutaciones génicas: *ATM*, *BIRC3*, *NOTCH1* y *SF3B1*

Existen otras mutaciones con impacto pronóstico, pero hasta el momento no han sido incorporadas en la práctica clínica. A continuación, se describen aquellos genes cuya relevancia clínica ha sido bien documentada.

Cabe señalar que el impacto pronóstico, en particular en términos de SG, ha sido establecido principalmente en estudios realizados en el contexto de tratamientos con quimioinmunoterapia. Su valor pronóstico en el escenario de terapias dirigidas aún no está completamente determinado y requiere mayor validación.

ATM

El gen *ATM* es una región diana de la del(11q). De hecho, en el 30-40% de los pacientes con LLC la delección va acompañada de mutación³³. Las mutaciones de *ATM* se han relacionado con menor supervivencia libre de tratamiento y peor SG^{33,34}. Los estudios han señalado que es la inactivación bialélica la que realmente tiene impacto en la SLP y la SG³⁵, si bien existen trabajos discrepantes¹⁶, por lo que se necesitan series más amplias para confirmar estas asociaciones.

BIRC3

BIRC3 es un miembro de la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis (c-IAP2), cuyas mutaciones truncan la proteína impidiendo la degradación de MAP3K14, lo que implica la activación no canónica de la vía del factor nuclear kappa B. La presencia de

mutaciones en la LLC se relaciona con IGHV-NM, trisomía del cromosoma 12 y del(11q), región en la que está ubicado el gen³⁶. Algunos estudios lo han asociado con menores SLP y SG^{36,37}, aunque existe discordancia al respecto^{16,38,39}. Además, las mutaciones de *BIRC3* también se han relacionado con refractariedad a la quimioterapia³⁶⁻³⁸.

NOTCH1

La mutación más frecuente en el gen que codifica el receptor NOTCH1 (c.7541_7542delCT) afecta al dominio PEST, impidiendo su degradación por la vía del proteasoma y resultando en un receptor truncado y permanentemente activo. Un efecto similar consiguen las mutaciones en el dominio 3' UTR, que ocurren con menor frecuencia⁴⁰. Las alteraciones en *NOTCH1* se asocian a IGHV-NM, trisomía del cromosoma 12, estadio avanzado, peor supervivencia y mayor riesgo de transformación a síndrome de Richter⁴¹⁻⁴³. Diversos estudios han confirmado su asociación con menor tiempo hasta el primer tratamiento y peor SG; sin embargo, su impacto en la SLP no está claro⁴³. Los pacientes con *NOTCH1* mutado expresan niveles más bajos de CD20 y no se benefician de la adición de rituximab, pero sí de obinutuzumab en terapias combinadas^{19,44}. También se ha asociado con enfermedad medible residual positiva en pacientes tratados con venetoclax más rituximab^{45,46}.

SF3B1

Las mutaciones en el gen que codifica el componente del espliceosoma SF3B1 afectan a una región altamente conservada en el dominio C-terminal, interfiriendo en la interacción de la proteína y el ARN. Diversos estudios clínicos han destacado el impacto pronóstico independiente de las mutaciones en *SF3B1* en el tiempo hasta el primer tratamiento, la SLP y la SG^{43,47-50}, e incluso se ha asociado a menor tiempo hasta el primer tratamiento en una cohorte de pacientes Binet A con IGHV-NM⁵¹.

Índices pronósticos

Hasta la actualidad, el índice pronóstico más utilizado para clasificar a los pacientes con LLC ha sido el *International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL-IPI)⁵². Este índice permite predecir el tiempo hasta el primer tratamiento, la SLP y la SG en

pacientes tratados con quimioinmunoterapia, y los dos factores con mayor impacto pronóstico son, por orden, la presencia de alteraciones en *TP53* (deleciones o mutaciones) y la ausencia de mutaciones de *IGHV*. Sin embargo, en la actualidad, la mayor parte de los pacientes son tratados con los nuevos inhibidores de BTK y BCL2. Algunos autores han desarrollado índices predictivos para pacientes que reciben estos fármacos, en los cuales parece que las alteraciones de *TP53* mantienen su valor pronóstico y predictivo, pero el impacto del estado mutacional de *IGHV* no es concluyente⁵³.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, por su apoyo en la publicación de estas guías.

Financiamiento

Longwood Diagnostics apoyó la producción de las guías.

Conflicto de intereses

C. Bilbao-Sieyro recibió honorarios como ponente de Astellas y Thermo Fisher. M.T. Gómez-Casares recibió honorarios por su participación como ponente, consultora o asesora de Novartis, Roche, GSK, Pfizer y BMS, así como subvenciones para investigación de Novartis, Astellas e Incyte. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/SANGRE.25000005. Este material es

provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

- Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391:1524-37.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116:3724-34. Erratum in: *Blood*. 2011;117:3477.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al.; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:23-33.
- Kulis M, Heath S, Bibikova M, Queirós AC, Navarro A, Clot G, et al. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2012;44:1236-42.
- Oakes CC, Claus R, Gu L, Assenov Y, Hüllein J, Zucknick M, et al. Evolution of DNA methylation is linked to genetic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Discov*. 2014;4:348-61.
- Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutiérrez-Abril J, Martín-Subero JI, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015;526:519-24.
- Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526:525-30.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-60.
- Davi F, Langerak AW, de Septenville AL, Klijn PM, Hengeveld PJ, Chatzidimitriou A, et al.; ERIC, the European Research Initiative on CLL, and the EuroClonality-NGS Working Group. Immunoglobulin gene analysis in chronic lymphocytic leukemia in the era of next generation sequencing. *Leukemia*. 2020;34:2545-51.
- Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Chatzikonstantinou T, Tresoldi C, Davis Z, Giudicelli V, et al.; ERIC, the European Research Initiative on CLL. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Leukemia*. 2022;36:1961-8.
- Nadeu F, Mas-de-Les-Valls R, Navarro A, Royo R, Martín S, Villamor N, et al. IgCaller for reconstructing immunoglobulin gene rearrangements and oncogenic translocations from whole-genome sequencing in lymphoid neoplasms. *Nat Commun*. 2020;11:3390.
- Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al.; European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia (ERIC) — TP53 network. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. 2018;32:1070-80.
- Rossi D, Khiabani H, Spina V, Ciardullo C, Brusca G, Famà R, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;123:2139-47.
- Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526:525-30.
- Lazarian G, Cymbalista F, Baran-Marszak F. Impact of low-burden TP53 mutations in the management of CLL. *Front Oncol*. 2022;12:841630.
- Nadeu F, Delgado J, Royo C, Baumann T, Stankovic T, Pinyol M, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:2122-30.
- Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:4473-9.
- González D, Martínez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2223-9.
- Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123:3247-54.
- O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1409-18.
- 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 Oncol*. 2016;17:768-78.
- Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: phase iii, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38:2849-61.
- Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96:1679-705.
- Medina A, Muntañola A, Crespo M, Ramírez A, Hernández-Rivas JA, Abrisqueta P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma from Chronic Lymphocytic Leukemia Spanish Group (GELLC). *Med Clin (Barc)*. 2025;164:305-e17.
- Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, Tandon M, Panchal A, Fink AM, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 4-year follow-up analysis of the randomized CLL14 Study. *Hematol Oncol*. 2021;31(Suppl 2). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.49_2880.
- Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24:1423-33.
- Nadeu F, Royo R, Clot G, Durán-Ferrer M, Navarro A, Martín S, et al. IGLV3-21R110 identifies an aggressive biological subtype of chronic lymphocytic leukemia with intermediate epigenetics. *Blood*. 2021;137:2935-46.
- Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zaparka M, Ruppert AS, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370:2286-94.
- Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. BTKC481S-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35:1437-43.
- Wang E, Mi X, Thompson MC, Montoya S, Notti RQ, Afaghani J, et al. Mechanisms of resistance to noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors. *N Engl J Med*. 2022;386:735-43.
- Blombery P, Anderson MA, Gong JN, Thijssen R, Birkinshaw RW, Thompson ER, et al. Acquisition of the recurrent Gly101Val mutation in BCL2 confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Discov*. 2019;9:342-53.
- Tausch E, Close W, Dolnik A, Bloehdorn J, Chyla B, Bullinger L, et al. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2019;104:e434-7.
- Austen B, Powell JE, Alvi A, Edwards I, Hooper L, Starczynski J, et al. Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL. *Blood*. 2005;106:3175-82.
- Rose-Zerilli MJ, Forster J, Parker H, Parker A, Rodríguez AE, Chaplin T, et al. ATM mutation rather than BIRC3 deletion and/or mutation predicts reduced survival in 11q-deleted chronic lymphocytic leukemia: data from the UK LRF CLL4 trial. *Haematologica*. 2014;99:736-42.
- Skowronska A, Parker A, Ahmed G, Oldreive C, Davis Z, Richards S, et al. Biallelic ATM inactivation significantly reduces survival in patients treated on the United Kingdom Leukemia Research Fund Chronic Lymphocytic Leukemia 4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:4524-32.
- Chiaretti S, Marinelli M, Del Giudice I, Bonina S, Picciocchi A, Messina M, et al. NOTCH1, SF3B1, BIRC3 and TP53 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia undergoing first-line treatment: correlation with biological parameters and response to treatment. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2785-92.
- Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T, Monti S, Cresta S, et al. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119:2854-62.
- Tausch E, Bahlo J, Robrecht S, Schneider C, Bloehdorn J, Schrell S, et al. Genetic markers and outcome in the CLL14 trial of the GCLLSG comparing front line obinutuzumab plus chlorambucil or venetoclax in patients with comorbidity. *Hemasphere*. 2019;3:4.
- Blakemore SJ, Clifford R, Parker H, Antoniou P, Stec-Dziedzic E, Larrayoz M, et al. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MA-PK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomised UK LRF CLL4 trial. *Leukemia*. 2020;34:1760-74.
- Rosati E, Baldoni S, De Falco F, Del Papa B, Dorillo E, Rompietti C, et al. NOTCH1 aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Front Oncol*. 2018;8:229.
- 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;475:101-5.
- Rossi D, Rasi S, Fabbri G, Spina V, Fangazio M, Forconi F, et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119:521-9.

43. Lazarian G, Guièze R, Wu CJ. Clinical implications of novel genomic discoveries in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35:984-93.
44. Bittolo T, Pozzo F, Bomben R, D'Agaro T, Bravin V, Bulian P, et al. Mutations in the 3' untranslated region of NOTCH1 are associated with low CD20 expression levels chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2017;102:e305-9.
45. Schnaiter A, Paschka P, Rossi M, Zenz T, Bühler A, Winkler D, et al. NOTCH1, SF3B1, and TP53 mutations in fludarabine-refractory CLL patients treated with alemtuzumab: results from the CLL2H trial of the GCLLSG. *Blood*. 2013;122:1266-70.
46. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2020;38:4042-54.
47. Mansouri L, Cahill N, Gunnarsson R, Smedby KE, Tjønnefjord E, Hjalgrim H, et al. NOTCH1 and SF3B1 mutations can be added to the hierarchical prognostic classification in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2013;27:512-4.
48. Jeromin S, Weissmann S, Haferlach C, Dicker F, Bayer K, Grossmann V, et al. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia*. 2014;28:108-17.
49. Cortese D, Sutton LA, Cahill N, Smedby KE, Geisler C, Gunnarsson R, et al. On the way towards a 'CLL prognostic index': focus on TP53, BIRC3, SF3B1, NOTCH1 and MYD88 in a population-based cohort. *Leukemia*. 2014;28:710-3.
50. Tausch E, Beck P, Schlenk RF, Jebaraj BJ, Dolnik A, Yosifov DY, et al. Prognostic and predictive role of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: results from the pivotal phase III study COMPLEMENT1. *Haematologica*. 2020;105:2440-7.
51. Baliakas P, Moysiadis T, Hadzidimitriou A, Xochelli A, Jeromin S, Agathangelidis A, et al.; European Research Initiative on CLL (ERIC). Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2019;104:360-9.
52. International CLL-IPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17:779-90.
53. Ahn IE, Tian X, Ipe D, Cheng M, Albitar M, Tsao LC, et al. Prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib: development and validation of a four-factor prognostic model. *J Clin Oncol*. 2021;39:576-85.