

TRABAJO DE FIN DE MASTER
CURSO 2016-17

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA
LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON LA
INTRODUCCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE
RECEPTOR DE LAS CÉLULAS B EN LOS
ÚLTIMOS 5 AÑOS.

UPDATE OF THE TREATMENT OF CHRONIC
LYMPHOCYTIC LEUKEMIA WITH THE
INTRODUCTION OF B-CELL INHIBITORS THE
LAST 5 YEARS.



ALUMNO: CLARA AURÍA CABALLERO
DIRECTOR: MARIA TERESA OLAVE RUBIO
SERVICIO DE HEMATOLOGIA. HOSPITAL CLINICO UNVERSITARIO
LOZANO Blesa

ÍNDICE	pag.
RESUMEN/ABSTRACT	3
PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCIÓN:	4-6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
EL PAPEL LA SEÑALIZACIÓN DEL BCR EN LA PATOGENIA DE LA LLC.	8-9
IBRUTINIB	10-17
CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS:	18-22
CONCLUSIONES	22
TABLAS	23-27
BIBLIOGRAFÍA	27-32

RESUMEN

La leucemia linfática crónica (LLC) es una enfermedad neoplásica del sistema linfático que se caracteriza por la acumulación de linfocitos B aberrantes en distintos órganos, como la médula ósea, la sangre y los ganglios linfáticos.

Es la forma más frecuente de leucemia en los países occidentales.

Posee una amplia variabilidad en el manejo clínico debido a la aparición de nuevas dianas terapéuticas (como los inhibidores de receptor de membrana de los linfocitos B) y a la ausencia de estudios definitivos que permitan establecer estrategias de diagnóstico y tratamiento estandarizadas.

Los objetivos de esta revisión son: Revisar el papel del receptor BCR en la patogénesis de la LLC, resumir la experiencia clínica con los inhibidores de BCR en estos últimos 5 años y actualizar las últimas guías de tratamiento en pacientes con recaídas o factores de mal pronóstico.

ABSTRACT

Chronic Lymphocytic Leukemia (LLC) is a malignancy of mature auto-reactive B cells that produces pathological lymphadenopathy, splenomegaly or bone marrow disease. It's the most frequent leukemia in Western countries.

It exists a huge variability of clinical management due to the advance of new agents, such as the B-cell inhibitors and the absence of definitive studies to establish diagnostic and therapeutic strategies.

The targets of this review are to check over the roll of BCR in the pathogeny of LLC, review the status of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor development in B-cell malignancies these last 5 years and to update last treatment guidelines, specially in relapsed patients with LLC.

PALABRAS CLAVES

LLC, B-cells Inhibitors, Ibrutinib practice/treatment guidelines, relapsed, review

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfática crónica (LLC) es un síndrome linfoproliferativo crónico que se caracteriza por el aumento de linfocitos B aberrantes en sangre, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. Es la neoplasia hematológica más frecuente en los países occidentales, siendo poco frecuente antes de los 50 años, con un aumento de la incidencia con la edad, sobre todo a partir de los 70 años. (30/100.000 hab/año).¹

La edad media de diagnóstico es de 68-70 años, siendo más prevalente en varones que en mujeres (2:1).

Es una enfermedad de carácter muy heterogéneo, y a pesar de que se consiguen tasas de respuesta elevadas, sigue siendo una enfermedad incurable y la mayoría de los pacientes recaen a lo largo de la evolución de la misma.

El diagnóstico de LLC requiere la presencia de 5.000 de células tumorales/microl de sangre, con un inmunofenotipo característico (CD19, CD5, CD23 y débil CD 20). El linfoma linfocítico comparte las características biológicas de la LLC pero presenta menos de 5000 células tumorales por microl en sangre periférica, presentando esplenomegalia, adenopatías o afectación de médula ósea.²

La presencia de linfocitosis aislada o hipogammaglobulinemia sin infecciones de repetición, no son, por si mismas, criterios para indicar tratamiento.

Tampoco la presencia de mutaciones como como la delección de 17p o la mutación del p53 sin al menos algunos de los criterios clínicos establecidos que indiquen enfermedad activa.³

MANEJO DE LOS PACIENTES CON LLC:

La ausencia de tratamiento curativo, asociada a la prolongada secuencia de respuestas-recaídas, así como su prevalencia en poblaciones de edad avanzada con comorbilidades asociadas, influyen en la ausencia de tratamientos estándares para cada una de las situaciones que plantea la enfermedad.

Para el manejo de los pacientes en función de un tratamiento más óptimo, se tienen en cuenta diversos factores pronósticos y factores dependientes del propio paciente.

La primera opción en los pacientes que no experimentan síntomas es no tratar (watch and wait).

Los criterios para comenzar el tratamiento definida por la presencia de uno de los siguientes criterios establecidos por la International Workshop on CLL (iwCLL2008):³

- Insuficiencia medular progresiva, definida por la presencia o el empeoramiento de anemia o trombocitopenia.
- Esplenomegalia progresiva o masiva (> 6 cm por debajo del reborde costal.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

- Conglomerados adenopáticos de gran tamaño (>10cm) o linfadenopatías de crecimiento progresivo.
- Tiempo de duplicación linfocitario ≤ 6 meses o incremento $> 50\%$ de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable con linfocitosis $> 30 \times 10^9/l$).
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que no responden al tratamiento inmunosupresor.
- Pérdida de peso ($> 10\%$ en 6 meses), fiebre $> 38^\circ\text{C}$ (sin infección durante > 2 nocturna (> 1 mes)).

Ante la presencia de uno de estos criterios se debe comenzar tratamiento.

Los factores pronósticos adversos permiten determinar la respuesta al tratamiento y la supervivencia, por lo tanto, su identificación se considera de interés antes de iniciar cualquier pauta terapéutica.

Estos factores incluyen: Factores clínicos como el estadio clínico, factores analíticos como los niveles séricos de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y los niveles de beta-2 microglobulina y factores genéticos.

Antes de iniciar tratamiento se considera muy importante determinar, las alteraciones genéticas más frecuentes y, especialmente, las que se asocian a un pronóstico adverso, como son la delección 11q22-q23 (donde reside el gen ATM) (del[11q]), la delección 17p13.1 (que incluye al gen TP53), cariotipos complejos, así como el estudio de mutTP53 mediante técnicas de biología molecular^{4,5,6}

Entre *los principales factores dependientes del propio paciente*, se tiene en cuenta la edad, el estado funcional y el estado de salud basal del paciente según la gravedad de sus comorbilidades, la respuesta al tratamiento previo y las expectativas del paciente.

El objetivo del tratamiento es conseguir la máxima respuesta terapéutica con la menor toxicidad y la mejor calidad de vida para el paciente.

En la mayoría de los ensayos clínicos, uno de los objetivos terapéuticos es alcanzar una remisión clínica con enfermedad residual mínima (ERM) negativa.

La ERM se define como la detección de células tumorales en pacientes que se encuentran en remisión completa de su enfermedad tras el tratamiento. La detección de ERM se puede llevar a cabo mediante técnicas de citometría de flujo y/o PCR.

La erradicación de la ERM se ha asociado con una supervivencia libre de progresión (SLP) y SG más prolongadas, independientemente de otros factores pronósticos. A pesar de que alcanzar una ERM negativa tiene un gran impacto pronóstico, no se considera en estos momentos que se deba prolongar o intensificar el tratamiento con este objetivo en la práctica clínica habitual.

En los pacientes necesitados de tratamiento, el clorambucilo oral ha sido el tratamiento estándar durante más de tres décadas; aunque en numerosas ocasiones no proporciona una respuesta clínica completa, por lo que actualmente el

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

clorambucilo solo se utiliza en pacientes con importante comorbilidad que no les permite recibir quimioterapia más potente.

En la década de los años 90 se incorporaron los análogos de las purinas solos o en combinación con los alquilantes. Actualmente, se han ido añadiendo a estas pautas nuevos tratamientos, en relación con las nuevas dianas terapéuticas que se han abierto:

- Anticuerpos monoclonales anti-CD20: Rituximab, ofatumumab, obinutuzumab.
- Inhibidores del BCR: Ibrutinib e Idelalisib.
- Antagonistas del Bcl-2 (Venetoclax).

Entre otras opciones terapéuticas, destinada a los pacientes más jóvenes con factores de mal pronóstico, se encuentra el trasplante alogénico de células madre. Como el 40% de los pacientes diagnosticados de LLC tiene una edad media de 60 años, y solo un 12% estaría por debajo de los 50 años haciendo que el trasplante alógeno no sea la opción principal.

El trasplante autólogo, a pesar de la menor toxicidad, no ha demostrado mayor efectividad que los tratamientos no-mieloablativos.^{7,8}

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se utilizaron las bases de datos MEDLINE y los resúmenes publicados en el congreso anual de la American Society of Hematology (2015).

Existen 22235 artículos sobre la leucemia linfática crónica, siendo 11316 dirigidos a su tratamiento.

Presenta una tendencia ascendente en el número de artículos, particularmente en este último quinquenio, siendo 605 el número de artículos publicados en 2013 y siendo 686 los publicados en el año 2016.

El estudio ha requerido encontrar los descriptores adecuados y utilizar una estrategia mixta de búsqueda, primero libre y después enfocada, combinando mediante el operador booleano AND varios descriptores MeSH.

Se han utilizado como términos principales: Chronic Lymphocytic Leukemia, y utilizando como términos secundarios: Bruton's tyrosine kinase inhibitor, B-cells Inhibitors, practice/treatment guidelines, relapsed.

El resultado definitivo de la búsqueda han sido 69 artículos, siendo 1 de ellos publicados en 2008, 1 en 2009, 16 en 2013, 18 en 2014, 23 en 2015, 7 del 2016 y 3 del 2017. Todos ellos están escritos en inglés. De todos los artículos revisados, 23 de ellos son ensayos clínicos, 26 son revisiones bibliográficas, 1 de ellos son ensayos clínicos llevados a cabo con animales, 13 estudios preclínicos, 2 fichas técnicas de fármaco y 3 guías clínicas.

EL PAPEL LA SEÑALIZACIÓN DEL BCR EN LA PATOGENIA DE LA LLC.

El aumento del conocimiento de la biología de la leucemia linfática crónica permite el desarrollo de un amplio rango de tratamientos enfocados a las mutaciones de la LLC.

Las células B se activan a través de complicados procesos de señalización mediante señales de transducción iniciadas desde el receptor de células B (BCR). El receptor de las señales de las células B juega un importante papel en la patogénesis de la LLC, promocionando la supervivencia y proliferación de las células leucémicas.^{9,10,11,12}

El BCR es un complejo multímero compuesto por una inmunoglobulina IgG y un heterodímero Ig α /Ig β . La presencia o no de mutaciones en la cadena pesada de la IgG supone un factor pronóstico en relación con la enfermedad. Existe una alta especificidad, no aleatoria, sobre estas mutaciones, que nos permite diferenciar a los pacientes en dos grandes grupos:

- Los pacientes en los que la cadena pesada de la Ig esta mutada presentan una tendencia a la hiporrespuesta del BCR y un pronóstico menos agresivo que los que no tienen mutación.
- Los pacientes que no presentan mutación. La ausencia de mutación a este nivel en las células malignas caracteriza una enfermedad mas rápidamente progresiva y una supervivencia inferior.^{13, 14, 14, 15, 16, 17, 18}

La unión del BCR con el antígeno produce la activación de la cascada tirosin kinasa y se propaga a través de diversas familias de proteínas como (PI3K) y tirosin kinasa de Bruton (BTK). La Tirosin-Kinasa Bruton (BTK), que pertenece a la familia TEC, juega un papel fundamental en esta activación. En la LLC, la BTK esta amplificada y fosforilada continuamente, aboliendo los sistemas de control existentes.^{19,20}

Las mutaciones en el BTK fueron valorados por primera vez en los pacientes con agammaglobulinemia de Bruton (XLA). En la Agammaglobulinemia de Bruton, hay un descenso importante en los niveles de Ig, con un aumento para la susceptibilidad para infecciones.^{21, 22} Posteriormente, estudios llevados a cabo en ratones demostraron que la inactivación de la BTK inhibe la maduración y la expansión de las células B.^{23, 24}

El conocimiento sobre el funcionamiento del BCR ha permitido el desarrollo de los inhibidores del BTK, como IBRUTINIB.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

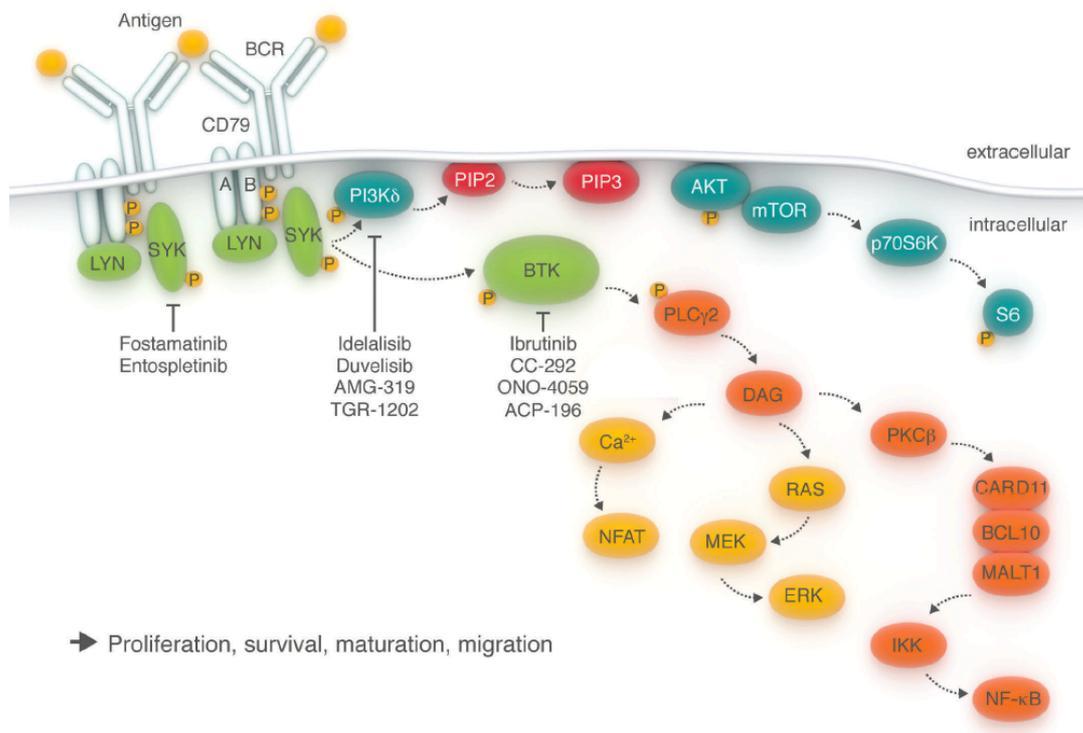


Ilustración 1. Cascada de kinasas tras las activación del BCR 48.

IBRUTINIB

Es un fármaco con biodisponibilidad oral, que inactiva irreversiblemente el BTK, a través de un enlace covalente a una cisteína residual (Cys481).

Presenta indicación para algunas enfermedades hematológicas en pacientes adultos como el linfoma de células del manto en recaída o refractario o la macroglobulinemia de Waldenström que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmunoterapia no se considera apropiada.

Tras multitud de ensayos clínicos, en febrero de 2014 fue aprobado en pacientes con LLC que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa o como tratamiento de primera línea si delección de 17p o TP53 mutado. En marzo de 2016, recibió aprobación para tratamiento de primera línea en pacientes con LLC. ²⁵

Sus características farmacocinéticas son:

- **Absorción:** Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de Tmax (tiempo de concentración máxima) de 1 a 2 horas. La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. La administración con alimentos aumenta aproximadamente 2 veces la exposición de ibrutinib en comparación con la administración después de un ayuno nocturno.
- **Distribución:** La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana in vitro fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1000 ng/ml.
- **Metabolismo:** El metabolismo es la principal vía de eliminación de ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos, principalmente por el citocromo P450, CYP3A, y en menor medida por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodiol con actividad inhibidora hacia BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. El rango de la relación media entre el metabolito y el fármaco original para PCI-45227 en estado estacionario es de 1 a 2,8.
- **Eliminación:** La depuración aparente (CL/F) es de aproximadamente 1000 l/h. La vida media de ibrutinib es de 4 a 6 horas. Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces. Después de una administración oral única de [14C]-ibrutinib radiomarcado en sujetos sanos, aproximadamente el 90 % de la radiactividad se excretó dentro de las 168 horas, la mayoría (80 %) se excretó en las heces y menos del 10 % en la orina.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

Ibrutinib inalterado representó aproximadamente el 1 % del producto radiomarcado en las heces, nada en la orina y el resto de la dosis fueron metabolitos.²⁶

La terapia con Ibrutinib nos ofrece un nuevo escenario en el tratamiento de pacientes con LLC en recaída y/o refractarios o en pacientes de alto riesgo, con mutaciones en el p53 o delección en el 17p. Con un mecanismo de acción dirigido a un blanco específico, BTK, con la consiguiente inhibición de vías de señalización intracelular asociadas a BCR y con un perfil de toxicidad aceptable.

El desafío hoy es definir su efectividad en primera línea terapéutica, en monoterapia o asociado a inmunoterapia.

ESTUDIOS CON IBRUTINIB IN VITRO:

En pacientes con LLC, es necesario poca concentración de ibrutinib para inhibir más del 90% de la actividad de BTK con una dosis de 2.5 mg/Kg/día en 24 horas.

En estudios llevados a cabo con sangre humana periférica *in vitro* se objetiva una disminución de la señalización del BCR sin afectar a la función de los receptores de células T, disminuyendo de manera significativa el riesgo de infecciones oportunistas.

Ibrutinib no solo inhibe familia BTK, también hay una inhibición de un amplio número de kinasas, que explicarían gran parte de la toxicidad y efectos adversos asociados. A parte de la familia de kinasas BLK de la familia TEC, se está estudiando esta inhibición con las familias del EGFR, ERBB2, ITK, BMX y JACK 3, lo que nos permite ampliar el campo a nuevos tratamientos como la Leishmania, asma o dermatitis atópica.²⁷ Además, recientes artículos afirman que los niveles de mutación en el BTK permiten valorar el grado de malignidad de la LLC.^{28,29}

ESTUDIOS CON IBRUTINIB IN VIVO:

Los ensayos clínicos aleatorizados son la forma más rigurosa de evaluar fármacos y se diseñan para generar una hipótesis de trabajo. Estos datos de ensayos clínicos deben corroborarse con la práctica clínica asistencial. Los registros y los estudios prospectivos observacionales tienen como objetivo producir una imagen de la asistencia clínica habitual, los contextos clínicos y las características de los pacientes de un determinado lugar.

Los registros y los estudios observacionales nos proporcionan un gran número de datos clínicos y de las características basales de los pacientes y son esenciales para complementar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, existen limitaciones de los datos observacionales obtenidos de forma prospectiva ya

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

que pueden generar falsos datos o infranotificados. Además, la comparación de datos de distintos centros puede ser en ocasiones difícil debido a las diferencias de las características basales y los factores socioeconómicos en diferentes regiones.

IBRUTINIB EN MONOTERAPIA.

La tabla 1 resume los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos sobre el uso del fármaco Ibrutinib en monoterapia.

En el ensayo llevado a cabo por Steven P. Treon³¹ y su equipo, se estudia el uso de Ibrutinib como fármaco único, para tratamiento tanto para la LLC como para la macroglobulinemia de Waldenström. Los 63 pacientes recibieron diariamente Ibrutinib oral (a dosis de 420mg/día) durante 26 semanas (ciclos cada 4 semanas) hasta que el progreso de la enfermedad o los efectos tóxicos eran inaceptables. Entre los criterios de selección se incluían la edad (entre 45-85), el tratamiento previo para Waldenström y LLC y un nivel aceptable de Hb, Vit. B12, plaquetas, además de la presencia de adenopatías o esplenomegalia. Según un acuerdo con el protocolo, los pacientes que no sufrían progresión podían continuar el tratamiento otras 26 semanas. El estudio presentó un porcentaje de respuesta del 90%, siendo el 7% respuesta completa. A los dos años, la supervivencia libre de progresión fue del 69.1% y con una supervivencia global de 95.2%. (de los 63 pacientes iniciales, 60 estaban vivos).

El estudio de fase Ib-II multicéntrico liderado por Byrd³² en 2013 tiene como objetivo comprobar la seguridad, eficacia y farmacocinética del Ibrutinib. Para ello, un total de 85 pacientes con LLC (la mayoría considerados de alto riesgo), recibieron Ibrutinib oral diariamente, 51 recibieron dosis de 420mg y 34, 840 mg.

La tasa de respuesta fue similar en ambos grupos, independientemente de la dosis de fármaco. El largo seguimiento del estudio permitió incluir a 16 pacientes adicionales, presentando una respuesta al fármaco del 89% (10 % con respuesta completa). La extensión del estudio comprobó que las alteraciones genéticas tenían mucha importancia en el futuro de la enfermedad. El periodo libre de progresión del subgrupo de 34 pacientes con mutación en el 17p fue de 26 meses), con respecto al subgrupo con mutación en el 11q, que fueron 55 meses.

Otro ensayo de fase Ib/II sobre Ibrutinib llevado a cabo por O'Brien³³ como terapia inicial para 31 pacientes con LLC con media de edad de 71 años. 27 pacientes recibieron 420mg y 4 de ellos fueron tratados con 840 mg durante 22 meses. La media de tiempo inicial para respuesta a tratamiento fue de 1,9 meses, y la mejor respuesta alcanzada a las 5,9 meses, obteniendo una respuesta completa a los 12,4 meses. 22 de los 31 pacientes (71%) obtuvieron respuesta, siendo el 13% respuesta completa.

Para los 31 pacientes a los 24 meses, la PFS fue del 96,3%, con una supervivencia global de 96,6%, sin haber diferencias entre la dosis recibida.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

En 2015, Byrd y su equipo³⁴ llevaron a cabo otro ensayo clínico Ib/II. En él incluían 85 pacientes sintomáticos con LLC y linfoma linfocítico. En el transcurso del ensayo, se añadieron 16 pacientes que habían recibido más de 2 terapias previas (con análogos de purinas). Estos pacientes habían recibido mínimo de 6 ciclos de tratamiento sin evidenciarse signos de progresión. El tratamiento consiste de 420 a 840 mg/día de Ibrutinib administrado oralmente hasta la progresión de la enfermedad o mala tolerancia. Previamente pacientes sin tratamiento presentaban una respuesta a Ibrutinib del 84%, siendo completa el 55%, con una media de tiempo de 21.2 meses. En el seguimiento a los 3 años, la tasa de supervivencia fue distinta en los diferentes pacientes. Para pacientes con LLC no tratada, la tasa de supervivencia a los 30 meses es de 97%.

En los pacientes que habían recibido previamente tratamiento fue del 79%.

En el ensayo clínico fase II llevado a cabo de 2011 a 2014 por Farroqui,³⁵ los 51 pacientes que se reclutaron ya habían recibido tratamiento. 47 tenían delección en el brazo corto del cromosoma 17 y 4 tenían mutación en P53. Todos los pacientes estaban en fase de requerir tratamiento. La media de seguimiento fue de 24 meses, siendo al final 48 los pacientes evaluados, por 3 defunciones en relación con infecciones. El 67% de los pacientes respondieron, con una respuesta del 10%.

Burger et al. publicaron en 2015³⁶ un ensayo inicial fase 2. En este ensayo se reclutaron 40 pacientes con LLC asociada factores de mal pronóstico.

20 de ellos presentaban la mutación del 17p (16 previamente tratados, 4 sin tratamiento), 13 de ellos tenían la mutación 11q y 7 tenían recaída antes de los 36 meses tras la primera línea de quimioterapia. Los resultados del ensayo concluyen que después de 18 meses de seguimiento, la supervivencia global de los pacientes fue del 72,4%, con una tasa de remisión completa del 8% y una respuesta al tratamiento del 87%.

El confirmatorio ensayo RESONATE³⁷ fue un ensayo de fase III con 391 con Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico. Los pacientes recibían tratamiento únicamente con Ibrutinib o con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab. Previamente debían haber recibido al menos un tratamiento y ser considerados inapropiados para tratamiento con análogo de las purinas debido a la avanzada edad, corto intervalo libre de progresión o presencia de la mutación 17p. La edad media de los pacientes era de 67 años. Tras un seguimiento de 16 meses, la ORR de Ibrutinib era del 90%, respecto al 25% correspondiente al ofatumumab. La tasa de supervivencia global a los 18 meses fue de 85% (comparado con el 78% de los pacientes con ofatumumab, a pesar de que 120 pacientes pasaron a tratarse con Ibrutinib debido a la ausencia de respuesta).

Los resultados fueron consistentes independientemente de las mutaciones genéticas, presencia o ausencia de cariotipos complejos o el número de terapias previas.

Valorando en conjunto todas estas conclusiones, todos los ensayos demuestran que la respuesta al fármaco Ibrutinib es consistente, independientemente de la base

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

genética, la presencia o ausencia de cariotipo complejo o el número de terapias recibidas previamente.

No se han encontrado diferencias en la PFS entre los pacientes con mutación 17p respecto a los que sí que la tienen. Actualmente se está abriendo la posibilidad de tratamiento con inhibidores de BTK como tratamiento de 1ª línea

IBRUTINIB EN COMBINACIÓN

La tabla 2 resume los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos sobre el uso del fármaco Ibrutinib en combinación.

El MD Anderson Cancer (MDACC)⁴¹ investigó la combinación de Ibrutinib con Rituximab en un ensayo clínica fase II con 40 pacientes con recaída precoz (intervalo libre de progresión tras QT menor de 36 semanas) o pacientes que no habían recibido tratamiento, pero presentaban mutaciones a nivel de 17p o p53. La media de edad de los pacientes era de 63,2 años. La combinación Ibrutinib con Rituximab durante 6 ciclos, seguido de Ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad fue bien tolerado con una tasa de respuesta del 95%, siendo el 8% respuesta completa en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad. La estimación del tiempo libre de progresión fue de 18 meses, en un 78%, siendo un 72% en los pacientes que presentaban 17p o mutacion del p53.

El ensayo clínico fase Ib/II incluyo a pacientes tratados en The Ohio State University James Comprehensive Cancer Center,⁴² estudia la combinación de Ibrutinib con Ofatumumab de tres diferentes maneras secuenciadas, o comenzar con Ibrutinib, o comenzar con ambos a la vez o comenzar con Ofatumumab. El 100% de los pacientes responden al tratamiento, obteniéndose la mejor tasa de respuesta con la terapia simultánea, siendo a los 12 meses una PFS del 89%.

En el estudio de fase Ib multicéntrico,⁴³ 30 pacientes con LLC refractaria recibieron Ibrutinib con Bendamustina y Rituximab. Los pacientes recibieron 6 ciclos de Bendamustina y Rituximab además de 420 mg de Ibrutinib diariamente desde el primer día en adelante. No se observaron toxicidades añadidas mas que las esperadas con la combinación de Bendamustina y Rituximab. Tras un seguimiento de 15,8 meses, la tasa de respuesta fue del 93%, con un 17% de respuesta completa. El ensayo demostró que manteniendo el Ibrutinib en el tiempo, a los 37,3 meses de seguimiento, la tasa de respuesta completa fue del 40%, con una media de tiempo de mantenimiento de 18 meses.

El ensayo HELIOS⁴⁴, llevado a cabo de 2012 a 2014, fue un estudio internacional fase III a doble ciego, en adultos con LLC o Linfoma linfocítico que no han obtenido respuesta después de al menos dos ciclos de quimioterapia sin respuesta. Se reclutaron 578 pacientes, y eran randomizados en dos grupos. El primero recibía bendamustina con

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

rituximab + placebo, y el segundo grupo bendamustina con rituximab + ibrutinib. La media de edad era de 64 años, teniendo el 38% estadio de RAI avanzado. Los pacientes con 17q eran excluidos del estudio (no era ético a estos pacientes tratarlos con R-Benda cuando se sabía que no respondían debido a la delección).Tras 17.2 meses de estudio, la media ORR del grupo del Ibrutinib era del 82.7% vs el 67.8%, con una tasa de respuesta completa de 16.7% (similar en ambos grupos). Sin embargo, la persistencia de Ibrutinib durante hasta 36 meses, consigue unas tasas de respuesta completa del 40%. En la supervivencia global no se encontró diferencias entre el grupo tratado con R-B + Ibrutinib vs el grupo tratado con R-B+ placebo, pero 90 pacientes (31%) en tratamiento con R-B+ placebo , pasaron a recibir Ibrutinib por progresión de la enfermedad.

Los resultados del estudio concluyen con que la asociación de Ibrutinib a la terapia de Bendamustina y Rituximab mejora la respuesta global comparada con placebo, pero no parece que mejore la supervivencia global y da más toxicidad.

Estos resultados son muy similares a estudios previos con Bendamustina y Rituximab, donde la tasa de progresión libre de enfermedad fue del 59% a los 17 meses.

Reconociendo las limitaciones de las comparaciones en los ensayos clínicos, a los 18 meses, la tasa de supervivencia global del 78% de la combinación de ibrutinib y rituximab ⁴¹ es semejante a la obtenida con el uso de Ibrutinib en monoterapia (72.4) ³²

El aumento de la tasa de respuesta a las distintas líneas de tratamiento para los pacientes refractarios de LLC nos ha llevado a plantear el valor de añadir un anticuerpo monoclonal al tratamiento con Ibrutinib. Los siguientes ensayos aportan luz sobre la combinación de los inhibidores del BTK con anticuerpos monoclonales (rituximab y ofatumumab). Después del estudio confirmatorio HELIOS, y a pesar de una mejor tasa de respuesta, se ha objetivado que el añadir rituximab a la terapia con ibrutinib no aumenta la tasa supervivencia global, siendo esta muy similar a la conseguida con ibrutinib en monoterapia. Pero, si que se ha objetivado un aumento significativo de la supervivencia global en el caso del ofatumumab, abriendo así la puerta a nuevos ensayos clínicos.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON IBRUTINIB

La Tabla 3 resume las principales complicaciones

Las complicaciones más relevantes del tratamiento con Ibrutinib incluyen citopenias, infecciones, artralgias junto con aumento de las tasas de sangrado y fibrilación auricular.

Las citopenias son frecuentes en pacientes con LLC. La etiología es variada e incluye infiltración difusa de medula ósea, efectos secundarios del tratamiento y autoinmunidad. Asociándose al fármaco Ibrutinib, se produjeron citopenias de cualquier grado, incluyendo anemia (rango 7-14%), neutropenia (rango, 5 a 25%) y

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

trombocitopenia (rango, 5 a 17%).

Las infecciones están relacionadas con la propia enfermedad (hipogammaglobulinemia, disfunción de linfocitos T y complemento), con el efecto inmunosupresor del tratamiento de base y suelen ser, en general, más frecuentes en los primeros ciclos de tratamiento. La adición de corticoides al tratamiento aumenta notablemente el riesgo de infecciones.

La fibrilación auricular se ha objetivado en un rango de 2 a 8% en pacientes tratados con Ibrutinib, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular.

Jennifer R. Brown et al., realizaron un metanálisis, a partir de diversos ensayos clínicos consiguiendo reclutar 1505 de estos pacientes.^{45, 46, 47, 48,49, 50,51,52} 756 recibían solo Ibrutinib o Ibrutinib con Bendamustina, y 749 recibían tratamiento control. La media de edad para ambos de grupos era de 71 años y la media de exposición era 11.3 meses para los pacientes expuestos al Ibrutinib y 9.1 meses para el grupo control. 61 pacientes desarrollaron Fibrilación Auricular (definido como eventos que tuvieron lugar después de la primera dosis del estudio hasta 30 días después de la última dosis). 49 de esos 61 pacientes habían sido tratados con Ibrutinib, frente a los 12 restantes que pertenecían al grupo control. Los resultados del metaanálisis concluyen con que los pacientes tratados con Ibrutinib tienen 4 veces más riesgo de desarrollar fibrilación auricular que los pacientes del grupo control.

En otro estudio, Seongseok Yun y su equipo analizaron 4 ensayos valorando el riesgo de *Fibrilación Auricular y sangrado* asociado a Ibrutinib.^{36, 41,43,44.} Se identificaron 1.509 pacientes, con LLC (1231) o linfoma de manto (278). Se separaron en dos grupos, por un lado el grupo tratado con Ibrutinib 420 mg/día o 560 mg/día (solo o combinado con Bendamustina +Rituximab), y por otro lado, el grupo control, en el que los pacientes recibían tratamiento con ofatumumab, clorambucilo, bendamustina + rituximab o temsirolimus. La media de edad de los pacientes se encontraba entre 64 y 72.5 años y el 31,7 eran mujeres. Tras analizar los resultados, se objetivó que el riesgo de Fibrilación Auricular (RR=8.81; 95% CI 2.7-28.75; p=0.0003) era significativamente mayor en el grupo del ibrutinib. Este estudio también demostró, sin embargo, que no hay aumento de riesgo dependiendo de la enfermedad (LLC o linfoma de manto), la dosis de fármaco o la refractariedad de tratamiento. Esta revisión también confirma el aumento de riesgo de sangrado, especialmente en grados 1-2 en forma de contusiones, petequias y discretos sangrados mucocutáneos-(RR=2.93; 95% CI 1.14-7.52; p=0.03).

En conjunto, todas los ensayos demuestran que existe un aumento de riesgo entre la toma de Ibrutinib y la aparición de fibrilación auricular (alrededor de 8%), especialmente en pacientes con factores de riesgo.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

Los estudios *in vitro* que investigan el *mecanismo de sangrado en la LLC tratados con Ibrutinib*^{53,54,55} objetivan una disminución de la agregación plaquetar mediada por la inactivación simultánea la familia BTK y la familia TEC, además de la inhibición de la función del colágeno.

Los pacientes con agammaglobulinemia ligada a X (con ausencia de la función de la BTK) también poseen disminución de la función de colágeno, aunque no hay aumento de riesgo de sangrado.

La contribución del Ibrutinib al riesgo de sangrado y el aumento de riesgo global está en relación con la patogenia de la enfermedad y los factores de riesgo asociados, como el uso de antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiplaquetarios o anticoagulantes.

Ibrutinib produce desestructuración de las adenopatías malignas y redistribución de células B malignas de las adenopatías y diversos compartimentos a la sangre, *aumentando la cifra de linfocitos en sangre periférica*. Estos experimentan típicamente mejoría sintomática y una rápida disminución de las adenopatías en paralelo a un aumento transitorio de la linfocitosis absoluta.

31, 32,33,34, 35,36, 36, 37 , 41,42 ,56,57,58

La redistribución de los linfocitos se lleva a cabo en las primeras 4 semanas de inicio de tratamiento y presenta una durabilidad variable.

Existe una importante variabilidad respecto a la duración de la respuesta. Una persistente linfocitosis no es una indicación de refractariedad al tratamiento o de inminente recaída.

In vitro, se ha demostrado que existe una disminución de la adhesión de las células y la migración de las células de LLC contribuye a esta linfocitosis.

La elevación de linfocitos en sangre periférica y los cambios de los marcadores del inmunofenotipo es debido a la reducción de los ganglios linfáticos, bazo y médula ósea.

El grado de reducción de la enfermedad sugiere que un número sustancial de células están muriendo, sin embargo, es difícil valorar la apoptosis *in vivo*.^{38,39,40}

Los pacientes que comienzan el tratamiento con Ibrutinib, encontramos que la frecuencia de células muertas o muriéndose en circulación aumenta a 5.4%, respecto al 2,4% de base.^{43,44}

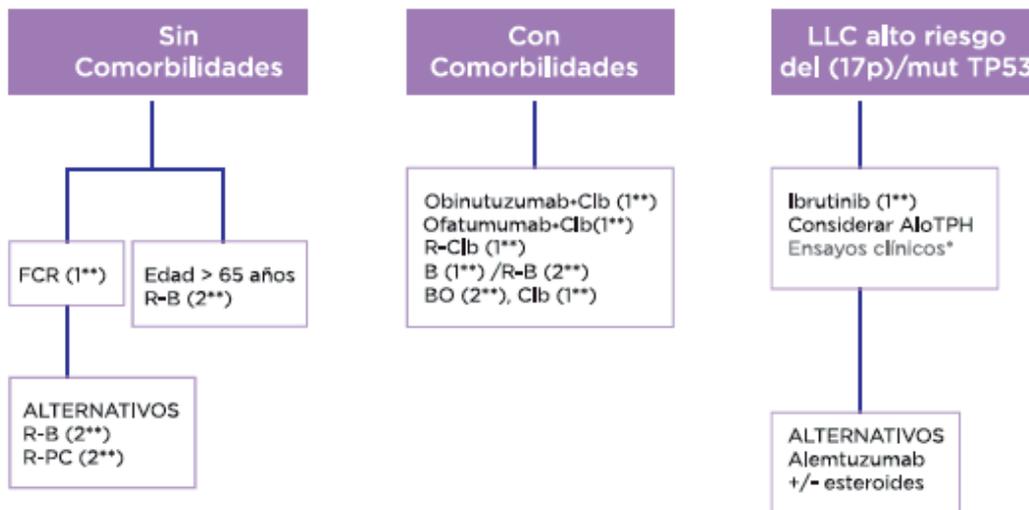
Este aumento de la tasa de muerte celular se ha objetivado en muchos pacientes que han comenzado el tratamiento. Una disminución de la proliferación asociada a un moderado aumento de la mortalidad celular da una buena explicación por el aumento gradual de las células en sangre, en ausencia de lisis tumoral cuando se inicia la terapia con Ibrutinib.

CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS:

La siguiente revisión resume las últimas guías de manejo de pacientes de la LLC en España, clasificando a los pacientes grupos según su estado general, estadio, la presencia o no de tratamiento previo y la presencia de mutaciones.⁶⁹

1) LLC DE PRIMERA LÍNEA CON ENFERMEDAD ACTIVA:

LLC con enfermedad activa



B: Bendamustina; C: ciclofosfamida; Clb: Clorambucilo; F: Fludarabina; O: Ofatumumab;
R: Rituximab; AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

* Recomendación de expertos

** Nivel de evidencia

Ilustración 2. Tratamiento de primera línea de la LLC con la enfermedad activa.⁶⁹

1.1. Tratamiento de primera línea de la LLC en pacientes sin comorbilidad:

El objetivo terapéutico en estos pacientes es aumentar la Supervivencia Libre de Progresión y la Supervivencia Global.

Varios estudios aleatorizados han demostrado que la combinación de fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) es el esquema de tratamiento más eficaz.

Sin embargo, existen otras alternativas, como rituximab-bendamustina (RB), rituximab-fludarabina, rituximab-pentostatina-ciclofosfamida y fludarabina-ciclofosfamida-mitoxantrona-rituximab, que han sido evaluadas en diferentes estudios fase II y han mostrado buenos resultados clínicos.⁷

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

En el ensayo clínico fase III de no inferioridad, llevado a cabo por un grupo alemán, se compara la terapia estándar de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab con bendamustina y rituximab en pacientes con LLC y baja comorbilidad. En él se confirma que la combinación rituximab-bendamustina presenta un período más corto libre de enfermedad, con un menor número de pacientes que alcanzan la enfermedad mínima residual, a pesar que el rituximab-bendamustina son mejor tolerados. Las principales complicaciones de la combinación de fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) son la neutropenia y la inmunosupresión. La combinación FCR asoció una mayor incidencia de infecciones graves comparado con RB. Una de las limitaciones del estudio es que la media de edad de los pacientes era de 61 años, con solo un 30% mayores de 65 años y un 10% de ellos mayores de 75 años, no siendo completamente representativa respecto a la prevalencia global. Por lo tanto, y pese a que se consigan menos remisiones completas que con FCR, se puede considerar apropiado administrar RB en pacientes > de 65 años. Otra de las conclusiones del estudio es que los pacientes con IGHV mutada y ausencia del (11q) o del(17p) alcanzan remisiones de muy larga duración con FCR, de manera que su esperanza de vida es cercana a la de la población general.⁵⁹

1.2. *Tratamiento de primera línea de la LLC en pacientes con comorbilidad:*

Estos pacientes no suelen ser candidatos a tratamientos con análogos de purinas.

Las opciones de tratamiento actualmente recomendadas son las combinaciones de clorambucilo o bendamustina con un anticuerpo monoclonal, como obinutuzumab, ofatumumab o rituximab. También es posible la bendamustina en solitario. En dos ensayos clínicos fase III, abiertos, llevado a cabo por los grupos alemanes de Valentin Goede y Peter Hillmen respectivamente concluyen que la combinación del anticuerpo monoclonal anti-c20 (obinutuzumab o rituximab) con clorambucilo presenta una mayor tasa de supervivencia y remisiones más largas que el tratamiento con clorambucilo en solitario.^{60,61}

A pesar de esto, los pacientes de edad extremadamente avanzada o situación funcional tan comprometida como para que la administración de anticuerpos monoclonales sea cuestionable podrían seguir beneficiándose de Clorambucilo en monoterapia.

En pacientes con comorbilidades graves (paciente frágil), el objetivo debería ser controlar los síntomas y proporcionar la mejor calidad de vida posible. Los tratamientos sintomáticos incluyen clorambucilo, ciclofosfamida o corticoides.

1.3. *Tratamiento de primera línea de la LLC en pacientes con LLC de alto riesgo:*

Se define como paciente de muy alto riesgo biológico aquel que presenta delección del cromosoma 17 o mutaciones P53, NOTCH1 o SF3B1. Estas alteraciones genéticas confieren resistencia a tratamiento, convirtiéndose en la población dominante en la

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

recaída. (1/3 de estas recaídas muestran mutaciones). Las mutaciones de 17p o p53, están presentes en menos del 10% de los pacientes que reciben tratamiento.

El manejo óptimo de estos pacientes no está claramente definido y está basado en estudios retrospectivos. *Actualmente los inhibidores de tirosin-kinasa son el estándar de la primera línea de tratamiento para estos pacientes.*

2. LLC REFRACTARIA/RECAÍDA CON ENFERMEDAD

ACTIVA:

LLC R/R con enfermedad activa

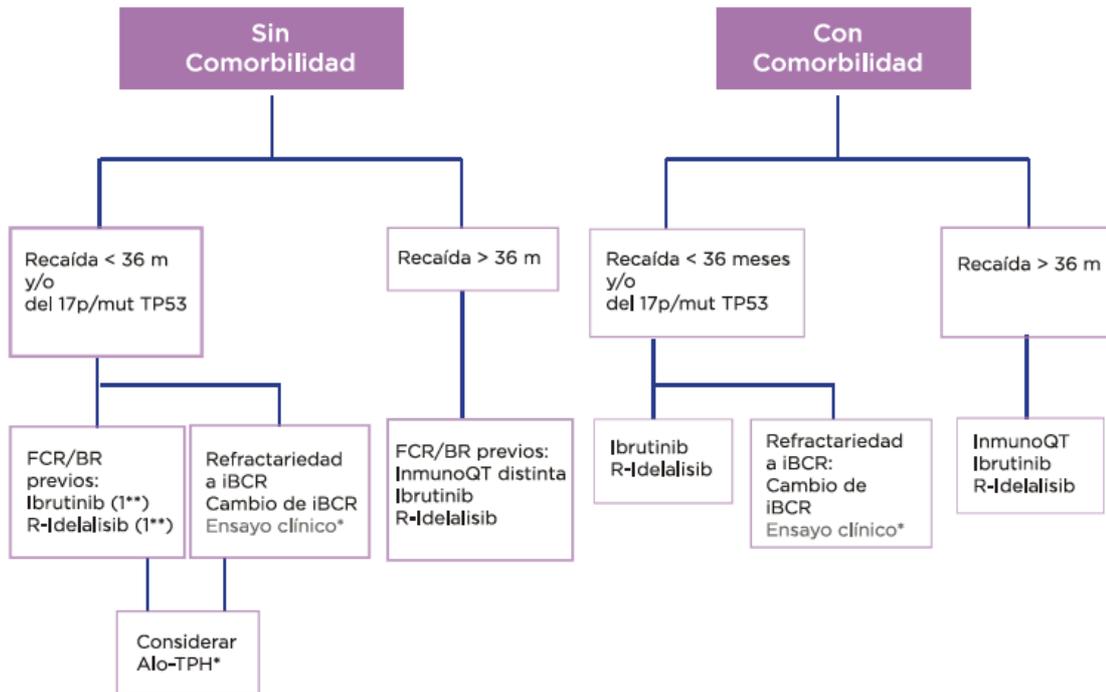


Ilustración 3: Ilustración 2. Tratamiento de la LLC refractaria/en recaída con la enfermedad activa.69

Se define como *refractariedad* a la ausencia de respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes a la última terapia recibida.

La definición de *recaída clínica* viene determinada por el tiempo transcurrido desde la finalización del último tratamiento hasta la reaparición de la enfermedad.

De esta forma, en general, se considera que una recaída es precoz cuando ocurre durante los 24 meses siguientes al tratamiento con inmunoQT o AutoTPH; o durante los primeros 12 meses tras quimioterapia.

Al igual que en primera línea, el tratamiento tras la recaída únicamente debe iniciarse en pacientes con criterios de progresión que supongan indicación de tratamiento (según criterios del IWCLL).³ Muchos de los pacientes en progresión clínicamente no significativa pueden ser seguidos sin iniciar tratamiento durante bastante tiempo. En los

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

pacientes en recaída, además de los tratamientos previamente recibidos, es importante considerar el grado de respuesta alcanzada y el tiempo transcurrido desde la finalización del último tratamiento hasta la recaída, si bien no existe consenso en cuanto a la magnitud de ese tiempo para indicar un esquema terapéutico nuevo o repetir el tratamiento previo. También resulta relevante llevar a cabo un estudio molecular que incluya un análisis de TP53 (delección y mutación).

2.1. Tratamiento de LLC en pacientes refractarios sin comorbilidades. Manejo de los pacientes refractarios sin comorbilidad

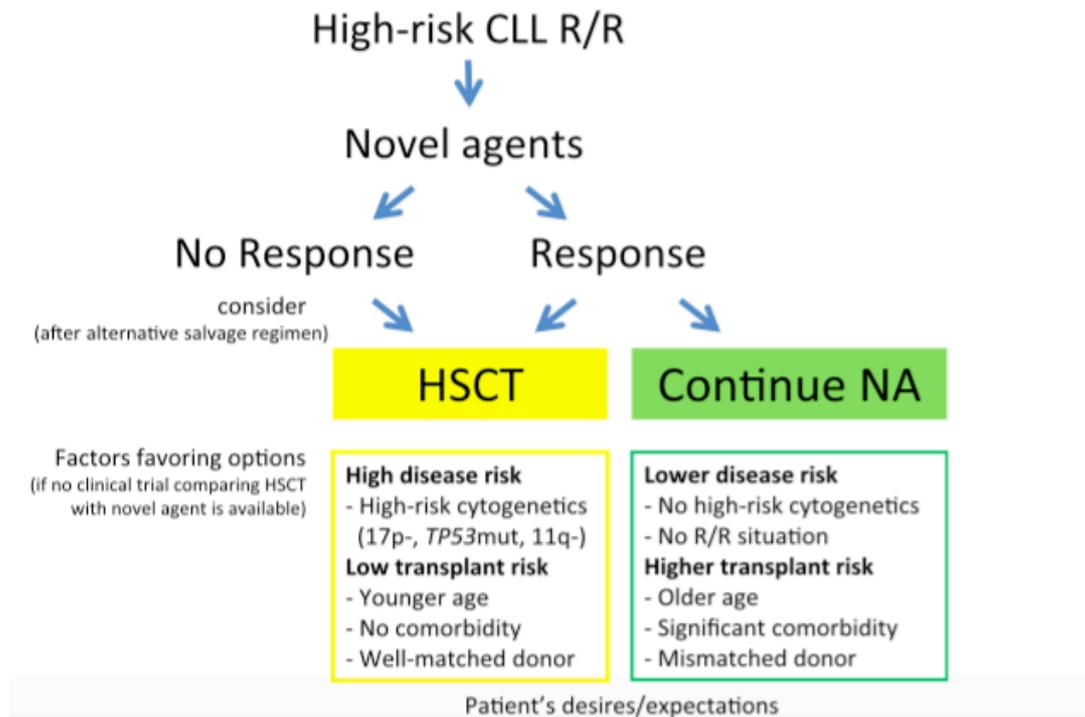


Ilustración 4: Manejo del paciente refractario sin comorbilidad. 66

Para el manejo de los pacientes refractarios, actualmente el tratamiento más aceptado es el uso de *Ibrutinib en primera línea*.

La revisión bibliográfica multicéntrica de 2014⁶³ concluye con que se debe dar paso a los inhibidores del BCR, manejándose como tratamiento de primera línea de tratamiento.

El trasplante alogénico se podría valorar para los pacientes que presentan condiciones favorables como pacientes jóvenes, con donante compatible y mutaciones de mal pronóstico.

2.2 Tratamiento de LLC en pacientes refractarios con comorbilidades

El objetivo terapéutico para pacientes con comorbilidades es controlar la sintomatología y mantener una calidad de vida óptima.

2.3. Tratamiento de LLC en pacientes en recaída con enfermedad activa

En pacientes en recaída, además de los tratamientos recibidos es importante considerar el tratamiento previamente recibido y el tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento, existiendo controversia sobre el manejo de estos pacientes.

La European Society for Medical Oncology ha recomendado repetir el tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que hayan presentado recaída o progresión al menos 24-36 meses después de la inmunoterapia, independientemente de su comorbilidad y sin la presencia de delección del 17p/mutación P53.^{64,65}

La actualización de la guía española de 2017 añade que la recomendación debería incluir el cambio a una segunda línea de tratamiento, como ibrutinib, rituximab-idelalisib y antagonistas de Bcl-2.⁶²

En pacientes con recaída tras tratamiento, está indicado el tratamiento con inhibidores del BCR independientemente de la presencia o no de comorbilidades si se decide tratar al paciente.

CONCLUSIONES

La LLC presenta una gran heterogeneidad en su manejo ya que no existen estudios definitivos que establezcan tratamientos estándares para muchos aspectos de la enfermedad.

En el presente trabajo se ha realizado una revisión sobre los múltiples ensayos clínicos realizados desde 2013, que demuestran la utilidad de los inhibidores del BCR en el manejo de la LLC (particularmente del fármaco ibrutinib) tanto en monoterapia como en terapia combinada, así como las complicaciones más frecuentes y el manejo de las mismas.

El trabajo incluye también las escalas pronósticas y las indicaciones de tratamiento de primera línea, recaída y refractariedad.

	ORR		CR		PFS		OS	N
	Pacientes	%	Pacientes	%		%	%	
Ibrutinib en Macroglobulinemia de Waldenström tras ttos.	56	90	4	7	Durante 48 meses.		95.2	63
Ibrutinib en LLC (BYRD) 2013	89	89	10	10	Durante 52 meses		85	101
Ibrutinib en LLC (O' BRYAN)	22	71	4	13	Durante 12,4 meses		96.3	31
Ibrutinib en pacientes previamente tratados. (BYRD) 2015	117	89	14	11	Durante 35.2 meses	96	97	132
Ibrutinib en pacientes previamente tratados y mutaciones en P53. (FARROQUI)	32	67	5	10	Durante 24 meses	82	80	48
Ibrutinib en pacientes previamente tratados y mutaciones en P53. (BURGER) 2014	87	34	3	8	Durante 18 meses	78.4	72.4	40
Ibrutinib en pacientes previamente tratados y mutaciones en P53. (BURGER) 2015.	13	34	3	8	Durante 26 meses	78.4		40
Ibrutinib ENSAYO RESONATE (fase II)	175	90	11	6	Durante 24 meses	74		195
Ibrutinib ENSAYO RESONATE 2 (fase III)	120	83	14	10	Durante 24 meses	63		144

Tabla 1. Ibrutinib en monoterapia.^{31, 32,33,34, 35,36, 36, 37,38, 39, 40}

	Pacientes	%	Pacientes	%		%	
Ibrutinib con Rituximab (Burger)	38	95	3	8	Durante 36 semanas.	78	40
Ibrutinib con ofatumumab (Jaglowski) Terapia combinada	71	100			Durante 12 meses	89	71
Ibrutinib con Bendamustina y Rituximab. (Brown JR)	28	93	3	10	Durante 15,8 meses	89	30
Bendamustina con Rituximab + Ibrutinib (ENSAYO HELIO)	92	16.7	478	82.7	Durante 17 meses.	78.6	578

Tabla 2. Ibrutinib en combinación.41,42,43,44

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

	Ibrutinib en Macroglubul inemia de Waldestrom tras ttos. (TREON SP) 2015		Ibrutinib en LLC (BYRD) 2013		Ibrutinib en LLC (O' BRYAN)		Ibrutinib en pacientes previamente tratados. (BYRD) 2015		Ibrutinib en pacientes previamente tratados y mutaciones en P53. (FARROQUI)20 15		Ibrutinib en pacientes previamente tratados y mutaciones en P53. (BURGER) 2014	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
NEUTROPENIA	14	22	13	15	1	3	19	14	12	24	2	5
ANEMIA	9	14							7	14	3	7,5
TROMBOPENIA	4	6					11	8	5	10		
ARTRALGIA		2	23	27	1	3						
HEMORRAGIA	1	2										
FIBRILACIÓN AURICULAR	2	3					8	6			2	5
INFECCIONES												
Neumonía	5	8	28	33	3	10	27	20	3	6	16	40
Celulitis	2	3					5	4				
MUESTRA	63		85		29		31		51		40	

Tabla 3. Principales complicaciones de Ibrutinib. 31,32,33,34,35,36,37,37,38,39,40,41,42,43,44

	ENSAYO RESONATE (fase II)		ENSAYO RESONATE 2 (fase III)		Ibrutinib in relapsed LLC. Swedish LLC Group	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
ANEMIA			62	14	50	52
TROMBOPENIA	15	10			66	70
ARTRALGIA			54	12	14	15
HEMORRAGIA					43	46
FIBRILACIÓN AURICULAR	10	7			7	8
INFECCIONES						
Neumonía					17	18
Celulitis	36	25				
MUESTRA	144		269		95	

	ENSAYO RESONATE (Byrd et al)	ENSAYO RESONATE 2 (Burguer et al).	HELIOS (Chanan-Khan et al.)	Dreayling et al.
Tiempo de seguimiento	9.4 meses	18.4 meses	17 meses	20 meses
% de incidencia de aparición de F.A.	10 (5%)	8(6%)	21(7%)	13(4,5%)
% de incidencia de aparición de sangrado	2(0,5%)	6(2,23%)	11(1.9%)	14 (5%)

Tabla 4. % de incidencia de F.A. sangrado asociado a Ibrutinib.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ (Acceso Enero, 2016).
2. Rawstron AC, Böttcher S, Letestu R, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for ow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*. 2013; 27:142–9.
3. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. NCCN Categories of Evidence and Consensus. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp (Acceso Enero, 2016).
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111:5446–56.
5. Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia*. 2013; 27:1100–6.
6. A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):289–301.
7. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013; 152:714–26.
8. Sun C, Wiestner A. Prognosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2015;165:147–175.
9. Khiabanian H, Spina V, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(14):2139–2147.
10. C, Pepper C. Understanding cancer cell survival is key to patient survival. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):122–124.
11. Niemann CU, Wiestner A. B-cell receptor signaling as a driver of lymphoma development and evolution. *Semin Cancer Biol*. 2013;23(6):410–421.
12. Zhong Y, Byrd JC, Dubovsky JA. The B-cell receptor pathway: a critical component of healthy and malignant immune biology. *Semin Hematol*. 2014;51(3):206–218.
13. Stevenson FK, Forconi F, Packham G. The meaning and relevance of B-cell receptor structure and function in chronic lymphocytic leukemia. *Semin*

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

- Hematol. 2014;51(3):158–167.
14. Agathangelidis A, Sutton LA, Ghia P, Rosenquist R, Stamatopoulos K. Immunogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia: revelations and speculations about ontogeny and clinical evolution. *Cancer Res.* 2014;74(16):4211–4216.
 15. Gruber M, Wu CJ. Evolving understanding of the CLL genome. *Semin Hematol.* 2014;51(3):177–187. [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
 16. Herishanu Y, Katz BZ, Lipsky A, Wiestner A. Biology of chronic lymphocytic leukemia in different microenvironments: clinical and therapeutic implications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(2):173–174.
 17. Ferrer G, Bosch R, Hodgson K, et al. B cell activation through CD40 and IL4R ligation modulates the response of chronic lymphocytic leukaemia cells to BAFF and APRIL. *Br J Haematol.* 2014;164(4):570–578.
 18. P, Shanafelt TD, Fegan C, et al. CD49d Is the Strongest Flow Cytometry–Based Predictor of Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):897–904.
 19. Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol.* 2013; 34(12):592–601.
 20. Cheng S, Ma J, Guo A, et al. BTK inhibition targets in vivo CLL proliferation through its effects on B-cell receptor signaling activity. *Leukemia.* 2014;28(3):649–657.
 21. Herman SE, Mustafa RZ, Gyamfi JA, et al. Ibrutinib inhibits BCR and NF-kappaB signaling and reduces tumor proliferation in tissue-resident cells of patients with CLL. *Blood.* 2014;123(21):3286–3295.
 22. Seda V, Mraz M. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol.* 2015;94(3):193–205.
 23. Buchner M, Muschen M. Targeting the B-cell receptor signaling pathway in B lymphoid malignancies. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(4):341–9.
 24. Yang G, Zhou Y, Liu X, Xu L, Cao Y, Manning RJ, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2013;122(7):1222–32.
 25. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.
 26. https://www.imbruvica.com/docs/librariesprovider7/default-document-library/prescribing_information.pdf
 27. Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood.* 2013;122(15):2539–2549.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

28. Kil LP, de Bruijn MJ, van Hulst JA, Langerak AW, Yuvaraj S, Hendriks RW. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res.* 2013;3(1):71–83.
29. Niemann CU, Biancotto A, Chang BY, et al. Cytokine and T-Cell Phenotypic Changes Upon In Vivo Ibrutinib Therapy For CLL – Targeting Both CLL Cells and The Tumor-Microenvironment. *Blood.* 2013;122(21): 2856–2856.
30. Herman SE, Mustafa RZ, Jones J, Wong DH, Farooqui M, Wiestner A. Treatment with Ibrutinib Inhibits BTK- and VLA-4-Dependent Adhesion of Chronic Lymphocytic Leukemia Cells In Vivo. *Clin Cancer Res.* 2015;21(20):4642–4651.
31. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1430–1440.
32. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32–42.
33. Herman SE, Niemann CU, Farooqui M, et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia: correlative analyses from a phase II study. *Leukemia.* 2014;28(11):2188–2196.
34. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):48–58.
35. Sharman J, Hawkins M, Kolibaba K, et al. An open-label phase 2 trial of entospletinib (GS-9973), a selective spleen tyrosine kinase inhibitor, in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2015;125(15):2336–2343.
36. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood.* 2015;125(16):2497–2506.
37. Chang BY, Francesco M, De Rooij MF, et al. Egress of CD19+CD5+ cells into peripheral blood following treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in mantle cell lymphoma patients. *Blood.* 2013;122(14):2412–2424.
38. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):169–176.
39. Wodarz D, Garg N, Komarova NL, et al. Kinetics of chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells in tissues and blood during therapy with the BTK inhibitor

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

- ibrutinib. *Blood*. 2014;123(26):4132–4135.
40. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):88–94.
 41. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1090–1099.
 42. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood*. 2015;126(7):842–850.
 43. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;125(19):2915–2922.
 44. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): First results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Clin Oncol*. 2015;33:18.
 45. Brown JR, O'Brien S, Moslehi J, Fraser G, Cymbalista F, Shanafelt TD, et al. Pooled analysis of atrial fibrillation adverse events in ibrutinib randomized controlled registration trials. 2016 ASH Meeting on Hematologic Malignancies, 16–17 Sep 2016, Chicago, IL.
 46. Kamel S, Horton L, Ysebaert L, Levade M, Burbury K, Tan S, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*. 2015;29(4):783–7.
 47. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, Martyr S, Cullinane AM, Nghiem K, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2015;100(12):1571–8.
 48. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;128(1):138–40.
 49. Shanafelt TD, Chaffee KG, Call TG, Parikh SA, Schwager SM, Ding W, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2015;126:2950.
 50. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124(25):3829–30.
 51. Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, Kiriazis H, Lin RC, Marasco S, et al. Reduced

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

- phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. *Am J Pathol.* 2009;175(3):998–1009.
52. Thorp B, Badoux X. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management, *Leukemia & Lymphoma.* 2017; 17(4):1–10.
 53. 36. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologic.* 2015; 12(4): 2-23.
 54. 37. Kamel S, Horton L, Ysebaert L, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia.* 2015;29(4):783–787.
 55. 38. Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood.* 2014;124(26):3991–3995.
 56. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle- cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507–16.
 57. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom’s macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1430–40.
 58. Wanquet A, Birsén R, Lemal R, Hunault M, Leblond V, Aurran- Schleinitz T. Ibrutinib responsive central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016;127(19):2356–8.
 59. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–42.
 60. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014; 70:1101–10.
 61. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385:1873–83.
 62. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer A, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc).* 2017. |
 63. Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents. *Blood.* 2014;124:3841–9.
 64. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:78–84.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LLC EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

65. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of ve prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2015;100:1451–9.
66. 54. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. Wang Y, Zhang LL, Champlin RE, Wang ML. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(4):219–232.
67. Current status of Bruton's tyrosine kinase inhibitor development and use in B-cell malignancies. Aw A, Brown J. *Drugs Aging*. 2017; 23:122-124.
68. The Role Of B-Cell Receptor Inhibitors In The Treatment Of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. Wiestner A. *Haematologica* December 2015 100: 1495-1507;
69. Actualización de las guías nacionales de consenso del GELLC para el tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica . García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer A, Loscertales P, Jarque I, Abrisqueta P, Giraldo P, Martínez R, Yáñez L, Terol MJ, González M, Bosch F *Med Clin* 2017;148:381.

